UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2015 *THESE N°:17*

PROBIOTIQUES :
APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES ET EFFETS SECONDAIRES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : ……………………

PAR

Mlle. Nihal EZZARIGA
Née le 28 Mai 1987 à El kalaa

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Probiotique – Microbiote intestinal – Lactobacilles – Bifidobactéries – Levures – Immunomodulation –

JURY

Mr. M. ZOUHDI Professeur de Microbiologie	**PRESIDENT**
Mme. S. EL HAMZAOUI Professeur de Microbiologie	**RAPPORTEUR**
Mr. A. GAOUZI Professeur de Pédiatrie	**JUGES**
Mr. Y. SEKHSOKH Yessine Professeur de Microbiologie	
Mr. A. LAATIRIS Professeur de Pharmacie Galénique	


بسم الله الرحمن الرحيم
"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"
سورة البقرة: الآية: 31
صدق الله العظيم



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih — Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* — Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif — Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI — Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz — Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi — Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif — pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne –***Doyen de la FMPR***
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation –***Doyen de la FMPO***
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – ***Dir. du Centre National PV***
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale- ***Directeur CHIS***
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie ***Inspecteur du SS***
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation – ***Dir. HMIM***
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie - ***Directeur ERSM***
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – ***Doyen Abulcassis***
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie

Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie

Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie

Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed	Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire

Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

Enseignants Militaires

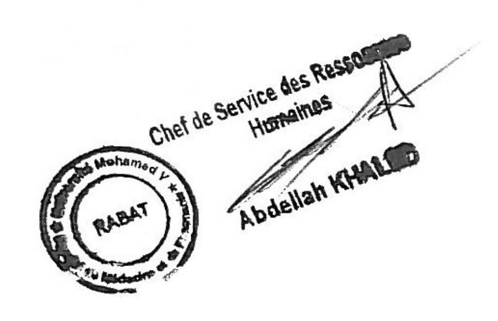
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces





A mes chers parents :

Pour l'affection dont ils m'ont toujours comblé et les sacrifices infinis qu'ils n'ont cessé de consentir, avec abnégation, pour mon éducation. Veuillez trouver à travers ce modeste travail, l'expression de mon amour et mon respect les plus sincères. Qu'ALLAH puisse vous accorder une longue vie pleine d'amour, de bonheur et de paix.



A ma grand-mère:

En reconnaissance des soutiens et encouragements. Que ce travail soit un témoignage de mon amour, ma gratitude et mon respect.

A mes Sœurs et mon Frère :

Avec tous mes vœux de réussite et de bonheur, avec tout mon attachement et ma tendresse.

Remerciements



En préambule à ce mémoire nous remerciant
ALLAH qui nous aide et nous donne la patience
et le courage durant ces langues années d'étude.

Ces remerciementsvont tout d'abord
au corps professoral et administratif de la Faculté
de médecine et de pharmacie de RABAT,

pour la richesse et la qualité de leur enseignement
et qui déploient de grands efforts pour assurer
à leurs étudiants une formation actualisée

À notre maitre et président de thèse

Monsieur le Professeur

Mimoun ZOUHDI

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Permettez nous Maitre de vous témoigner ici notre profonde gratitude et notre respect.

Veuillez accepter cher Maitre nos vifs remerciements pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.

Maître et Rapporteur de Thèse

Madame le Professeur

Sakina EL HAMZAOUI

C'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être le rapporteur de notre thèse.

Vous avez su nous guider avec simplicité et gentillesse jusqu'à sa réalisation.

Votre bonté et votre rigueur de travail resteront pour le meilleur exemple.

Veuillez accepter chère maitre nos vifs remerciements pour l'aide et la compréhension que vous nous avez apporté durant l'élaboration de ce travail.

À notre maitre et juge de thèse

Monsieur le Professeur

Yessine SEKHSOKH

Votre assistance parmi les membres de notre jury de thèse nous honore.

Croyez cher professeur en notre sincère gratitude et pour l'estime qu'on vous porte.

Nous vous exprimons nos plus vifs remerciements et nous vous prions de trouver, ici, le témoignage de notre reconnaissance

et notre profond respect.

À notre maitre et juge de thèse

Monsieur le Professeur

Ahmed GAOUZI

Votre assistance parmi les membres de notre jury de thèse nous honore.

Croyez cher professeur en notre sincère gratitude et pour l'estime qu'on vous porte.

Nous vous exprimons nos plus vifs remerciements et nous vous prions de trouver, ici, le témoignage de notre reconnaissance et notre profond respect.

À notre maitre et juge de thèse

Monsieur le Professeur

Abdelkader LAATIRIS

Votre assistance parmi les membres de notre jury de thèse nous honore.

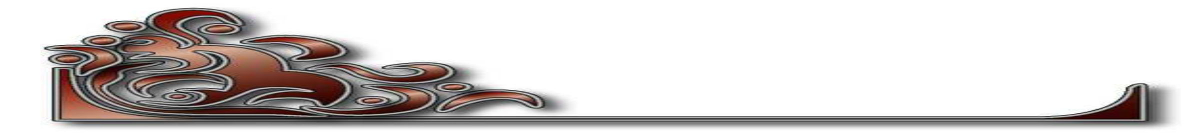
Croyez cher professeur en notre sincère gratitude et pour l'estime qu'on vous porte.

Nous vous exprimons nos plus vifs remerciements et nous vous prions de trouver, ici, le témoignage de notre reconnaissance

et notre profond respect.



ILLUSTRATIONS



LISTE DES ABREVIATIONS

ACIA : Agence Canadienne d’Inspection des Aliments

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ARNr : Acide RiboNucléique ribosomal

ATCC: American Type Culture CollectionAmerican Type Culture Collection

BSH : Bile Salt Hydrolase

CD : Cellule Dendritique

CPA: Cellule Présentatrice d’Antigène

DAA : Diarrhée Associée aux Antibiotiques

DGGE: Denaturing Gradient Gel Electrophoresis

EMA: European Medicines Agency

FAO: Food and Agriculture Organization

FISH: Fluorescent In Situ Hybridization

FOS : Fructo-OligoSaccharide

GC : Guanine Cytisine

GOS: Galacto-OligoSaccharide

GRAS: Generally Recognized As Safe

IgAs: Immunoglobuline A sécretoire

MC: Maladie de Crohn

MICI: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de Santé

OTU : Operational Taxonomic Unit

PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cell

PCR: Polymerase Chain Reaction

QPS: Qualified Presumption of Safety

RCH: RéctoColite Hémoragique

SII: Syndrome de l'Intestin Irritable

TCA: Antidepressur TriCyclique

TLR: Toll-like receptor

TOS: Transgalacto-OligoSaccharides

Treg: T regulateur

UFC: Unités Formant Colonies

LISTE DES FIGURES

Figure N°	Titre	Page
1	**Classification des «aliments santé et place des probiotiques**	5
2	**Guide pour l'évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire**	8
3	**Le microbiote associé au tractus gastro-intestinal humain**	17
4	**Facteurs influençant la stabilité du microbiote intestinal**	18
5	**les fonctions du microbiote intestinal**	22
6	**Représentation de la structure du gène codant l'ARN ribosomal 16S bactérien**	27
7	**Schéma de fabrication des probiotiques**	39
8	***Lactobacillus casei***	41
9	***Streptococcus thermophilus***	42
10	***Enterococcus faecalis et Lactococcus lactis***	43
11	***Bifidobacterium spp***	45
12	***Escherichia coli Nissle 1917***	46
13	***Saccharomyces boulardii***	47
14	**Résumé schématique des mécanismes d'action des probiotiques**	50
15	**la voie de la translocation nucléaire de facteurs de transcription de cytokines pro-inflammatoires**	58
16	**Composés et métabolites bactériens potentiellement impliqués dans l'effet anti-inflammatoire de**	59

	probiotiques	
17	**La réponse immunitaire contre un pathogène et la tolérance vis-à-vis des bactéries commensales, probiotiques ou d'antigènes alimentaires**	61
18	**Impact de l'antibiothérapie sur la flore intestinale et les diarrhées associées**	68
19	**la physiopathologie du syndrome de l'Intestin Irritable : Une affection multifactorielle**	71
20	**Options thérapeutiques de syndrome de l'intestin irritable**	72
21	**Différents stades de cancer colorectal**	79
22	**Propriétés et applications thérapeutiques des probiotiques**	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°	Titre	Page
I	**Exemples de souches de probiotiques dans des produits alimentaires et pharmaceutiques**	9
II	**les suppléments alimentaires dispensés à l'officine**	11
III	**Principaux microorganismes utilisés comme probiotiques chez l'Homme**	49
IV	**Conclusions des méta-analyses des effets des probiotiques dans le SII**	73



SOMMAIRE



INTRODUCTION **1**

I-HISTORIQUE : **3**

I.1 Développement du concept des probiotiques. 3

I.2 Réglementation : médicaments et aliments 4

I.2.1.Aliments probiotiques 5

I.2.2.Médicaments probiotiques.. 10

II-GENERALITE : **12**

II.1 Probiotiques, prébiotiques, synbiotiques et métabiotiques. 12

II.1.1.Probiotiquess et prébiotiques.. 12

II.1.2.Probiotiques et synbiotiques... 14

II.1.3.Probiotiques et métabiotiques 14

II.2 Source : microbiote intestinal.. 14

II.2.1.Compositions et répartitions de microbiote intestinal..................... 15

II.2.2.Facteurs influaçant l’implantation et la stabilité du microbiote intestinal .. 17

II.2.3.Fonctions de microbiote intestinal 18

II.3 Critères de sélection des souches des probiotiques 27

II.3.1 Critères de sécurité 27

II.3.2 Critères fonctionnels 31

II.3.3 Critères technologiques 37

II.4 Procédés de fabrication des probiotiques. 38

III-CLASSIFICATION : **40**

III.1 Les bactéries lactiques 40

III. 1.1. Les lactobacilles 41

III. 1.2. Les coques 42

III. 1.3. Les bifidobactéries 43

III.2 Les bactéries non lactiques 45

III.3 Les levures 46

IV-MECANISME D’ACTION ET EFFETS BENEFIQUES. **50**

IV.1.Effets sur les fonctions intestinales... **51**

IV.2.Modulation du microbiote intestinal 52
IV.3.Immunomodulation 55
V-INTERETS THERAPEUTIQUES DES PEIBIOTIQUES 63
V.1 Les intérêts des probiotiques au niveau de tube digestif 63
V.1.1 Diarrhées 63
V.1.2 Syndrome de l’intestin irritable 69
V.1.3 Maladies inflammatoires chroniques de l’intestin 74
V.1.4 Cancer du colon 78
V.1.5 Infection à Helicobacter pylori 82
V.2 Autres intérêts thérapeutiques 83
VI-EFFETS INDESIRABLES POTENTIELS DES PROBIOTIQUES. 89
V. 1. Infections 89
V. 2. Activités métaboliques délétères 91
V. 3. Immunomodulation excessive 91
V. 4. Transfert des gènes 91
VII.-CONTRE INDICATIONS AUX PROBIOTIQUES 92
CONCLUSION 93



INTRODUCTION



INTRODUCTION :

La notion de probiotique s'est récemment développée et la plupart des pharmaciens n'ont pas été formés à ces nouveaux compléments alimentaires au cours de leurs études.

Dès la naissance, notre tractus gastro-intestinal est colonisé par de nombreux microorganismes qui vont constituer le microbiote digestif. Cet écosystème complexe et diversifié, propre à chaque individu, contribue au bon fonctionnement intestinal grâce aux multiples activités qu'il exerce. Cependant, l'équilibre du microbiote est fragile et sa rupture intervient dans la physiopathologie de diverses affections intestinales, d'où l'idée de moduler de façon positive un microbiote déséquilibré par l'administration de probiotiques.

Le terme « probiotique » signifie « pour la vie » et désigne des microorganismes vivants qui, ingérés en quantité appropriée, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte qui vont au-delà des fonctions nutritionnelles de base.

Les probiotiques sont souvent des bactéries lactiques (lactobacilles et bifidobactéries) ou des levures introduites dans l'alimentation sous forme de produits lactés fermentés ou de suppléments alimentaires. Ces micro-organismes renforcent la flore intestinale et vaginale. Leur présence permet notamment de lutter contre la prolifération des bactéries pathogènes.

Plusieurs études cliniques ont déjà démontre l'efficacité de certains probiotiques dans le traitement de maladies systémiques et infectieuses telles la diarrhée aigue et la maladie de Crohn. D'autres études ont suggéré une application potentielle pour le traitement des infections urogénitales, de cancers du colon, de dermatite atopique et des maladies allergiques notamment l'allergie alimentaire telle que l'intolérance au lactose.

Les objectifs de notre travail s'articulent autours de :

- La définition des probiotiques ;
- La détermination des souches probiotiques ayant un intérêt thérapeutique
- La confirmation de l'efficacité des probiotiques par des essais cliniques.

I. HISTORIQUE :

I.1 Développement du concept de probiotique :

La définition du terme probiotique a évolué dans le temps en fonction de la réflexion des chercheurs, des connaissances scientifiques et des avancées technologiques.

Au XX siècle le lauréat du prix Nobel, Elie Metchnikoff, a observé qu'un nombre surprenant de personnes en Bulgarie vivaient plus de 100 ans. Cette longévité ne pouvait pas s'expliquer par les avancées de médecine moderne, car la Bulgarie, l'un des pays les plus pauvres d'Europe à l'époque, ne bénéficiait pas de telles avancées. Le Dr.Metchnikoff a constaté que les Bulgares consommaient de grandes quantités de yaourt, et il a associé l'augmentation de la longévité observée à la consommation des microorganismes vivants provenant des produits laitiers fermentés. Même si Metchnikoff voyait les microbes comme étant plutôt nuisible pour la santé humaine, il considérait bénéfique la substitution des bactéries du tractus gastro-intestinal par celle du yaourt dont le bacille bulgare. Il a alors expliqué l'effet bénéfique meilleur de ce dernier par l'absence de production d'alcool (néfaste à la longévité), en comparaison aux bactéries présentes dans d'autres laits fermentés tels que le kéfir ou le koumys. De plus il a supposé que l'acide lactique produit, ainsi que d'autres facteurs non identifiés, agiraient de façon synergique pour inhiber la croissance de bactéries de la putréfaction dans le colon [1,2].

A la même époque, en 1906, le pédiatre français Henry Tissier a observé que les selles des enfants souffrant de diarrhées contenaient un faible nombre de bifidobactéries par rapport aux selles d'enfants en bonne santé. Il suggéra alors d'administrer ces bactéries aux patients diarrhéiques pour les aider à restaurer un microbiote intestinal sain [3,4].

Metchnikoff et Tissier sont donc les premiers à émettre l'idée d'administrer des microorganismes exogènes afin de pallier un éventuel dysfonctionnement de notre écosystème intestinal. Le concept « probiotiques » est né.

Cependant, ce n'est qu'en 1954 que le terme de probiotiques a été introduit dans la littérature par Ferdinand Vergin dans un écrit intitulé « Anti-und Probiotika ». Ce terme

dérivé du grec « pro bios », qui signifie littéralement « en faveur de la vie » par opposition aux effets délétères des antibiotiques

En 1965, Lilly et Stilwell, dans la revue *Science,* définissaient les probiotiques comme des substances produites par des microorganismes capables de stimuler la croissance d'autres microorganismes [5].

En 1989, Fuller soulignait la nature microbienne des probiotiques en redéfinissant le terme comme un « complément nutritionnel microbien vivant qui a un effet positif sur l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal »[6].

En 1992, Havenaar et Huis in't Velt affinaient un tout petit peu plus le terme en « une culture viable composée d'une ou d'un mélange de bactéries qui, lorsqu'elle est appliquée à l'animal ou à l'homme, exerce un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant les propriétés de la flore indigène. »[4].

En 1998, Guarner et Schaafsmaa précisaient que les probiotiques sont « des microorganimes vivants, qui lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » [2].

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Food and Agriculture Organisation des Nations Unies(FAO) officialisaient la définition de terme probiotique afin d'éviter toute dérive. Les probiotiques sont donc définis comme « des organismes vivants qui, ingérés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » [3].

L'histoire souligne donc que la définition actuelle pourrait encore évoluer, car les champs de recherche pour mieux connaître et comprendre l'action des probiotiques sont encore nombreux.

I.2 Réglementation :

Les conditions de mise sur le marché des probiotiques sont définies en fonction de leur application médicamenteuse ou alimentaire. En majorité, les probiotiques sont des aliments fonctionnels ou sont utilisés sous forme de compléments alimentaires. Ces «aliments santé »

se situent à la frontière entre le médicament et l'aliment traditionnel et sont régis par la législation alimentaire (figure 1) [7].

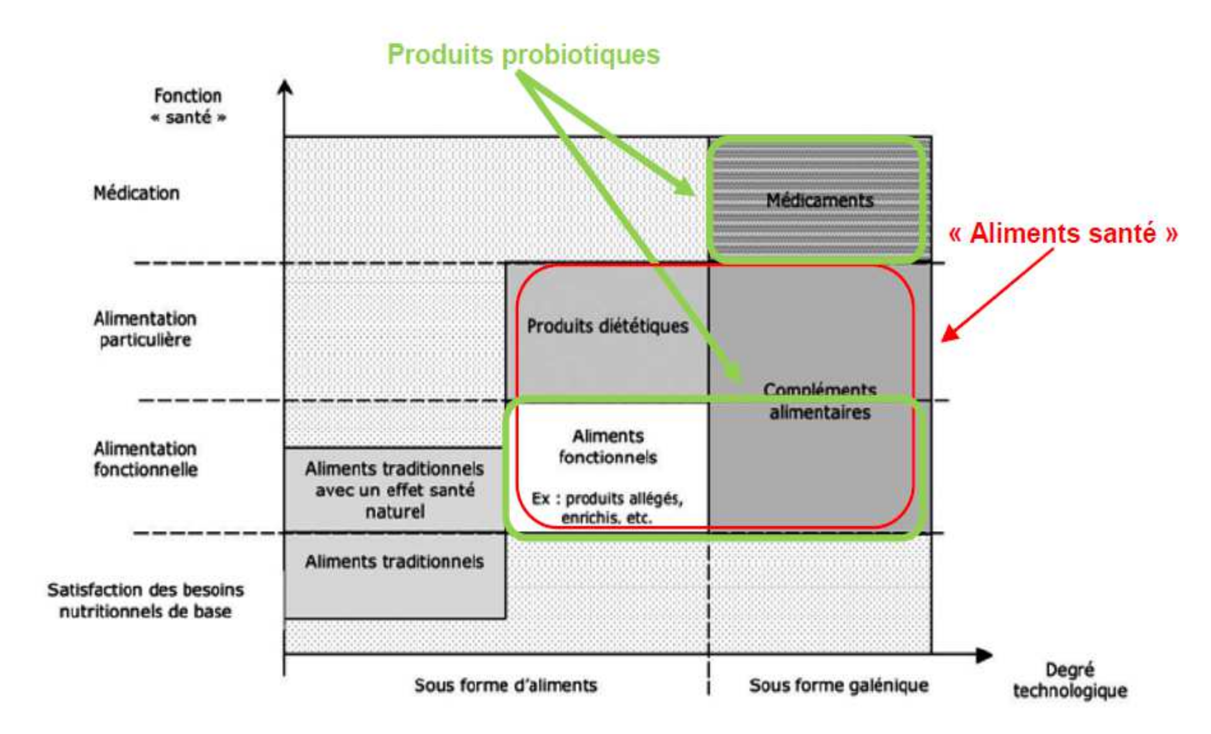


Fig 1 Classification des «aliments santé et place des probiotiques [8].

I.2.1. Aliments probiotiques

Le marché mondial des aliments probiotiques est en forte croissance depuis le début des années 2000, particulièrement en Europe. Cette dynamique est notamment soutenue par le lien existant entre alimentation et bénéfices santé.

Les probiotiques utilisés comme compléments alimentaires, de même que les aliments fonctionnels, sont considérés comme des denrées alimentaires et sont régis par la législation y attenant. Ils se différencient des aliments diététiques qui sont destinés à une alimentation particulière et doivent faire l'objet d'une formulation ou d'un procédé de fabrication spécifique pour se différencier de l'aliment courant, et des médicaments, en particulier pour ce qui est des allégations [9,3].

Définition de Compléments alimentaires et aliments fonctionnels

-Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant, seuls ou combinés, un effet nutritionnel ou physiologique. Ils sont commercialisés sous forme de doses (gélules, pastilles, comprimés, sachets de poudre ou ampoule).

Les allégations nutritionnelles ou de santé qu'ils revendiquent sont, depuis juillet 2007, très sévèrement encadrées en application du règlement européen 1924/2006 qui oblige à en apporter la preuve scientifique devant l'Agence européenne des médicaments (EMA) [10].

-Les aliments fonctionnels ne sont pas définis par une législation. Ils sont considérés comme des aliments courants destinés à être consommés dans le cadre d'une alimentation équilibrée et variée. Leur particularité réside dans le fait qu'ils contiennent des composés biologiquement actifs qui exercent un effet bénéfique sur une ou plusieurs fonctions cibles de l'organisme, au-delà des effets nutritionnels de base, de manière à améliorer la santé et le bien-être et/ou à réduire le risque de maladie [8] .

Les produits laitiers, plus particulièrement les yaourts, sont les aliments probiotiques les plus nombreux, avec en tête de file les produits Activia® et Actimel® de Danone.

En tant que denrées alimentaires, les aliments fonctionnels et les compléments alimentaires probiotiques sont soumis à des règles de sécurité et d'étiquetage, notamment en ce qui concerne les allégations utilisées par l'industrie alimentaire comme argument de vente[3,11].

Récemment, de nouvelles directives sont venues durcir la réglementation autour de ces aliments probiotiques car leurs bénéfices sur la santé ont du mal à être reconnus.

Le règlement de l'union européenne n° 432-2012 du 16 mai 2012 établit une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires et précise que les allégations de santé doivent reposer sur des preuves scientifiques généralement admises[12,13].

Les probiotiques entrent dans deux types d'allégations : l'allégation fonctionnelle et l'allégation thérapeutique [14,15] :

Allégation Toute représentation qui énonce, suggère ou laisse entendre qu'une denrée possède des qualités particulaires liées à son origine, ses propriétés nutritives, sa nature sa transformation, sa composition ou toute autre qualité.

Allégation santé s'entend de toute représentation dans l'étiquetage et la publicité qui affirme, suggère ou sous-entend qu'il existe une relation entre la consommation d'un aliment ou d'un constituant alimentaire et la santé d'une personne.

Allégation fonctionnelle s'entend d'une allégation santé qui décrit les effets physiologiques d'un aliment ou de constituants alimentaires sur les fonctions normales ou les activités biologiques de l'organisme associées à la santé ou à la performance. Les allégations fonctionnelles peuvent être faites au sujet d'effets physiologiques de microorganismes probiotiques dans des aliments (par exemple « favorise la régularité » et « améliore l'absorption des éléments nutritifs et aide à la digestion »). Les allégations fonctionnelles doivent mentionner un effet physiologique précis, scientifiquement corroboré associé à une bonne santé ou à une bonne performance et présentant de renseignements utiles aux consommateurs.

Allégation thérapeutique font référence au traitement ou à l'atténuation d'une maladie ou d'un trouble de la santé ou ayant trait au rétablissement, à la correction ou à la modification de fonctions corporelles. Par exemple, « [nom de l'aliment ou du constituant alimentaire] abaisse le cholestérol sanguin »

L'evaluation des probiotiques à usage alimentaire est décrite dans le rapport de la Consultation Mixte d'experts FAO/OMS (l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et l'Organisation mondiale de la Santé) (Fig 2) :

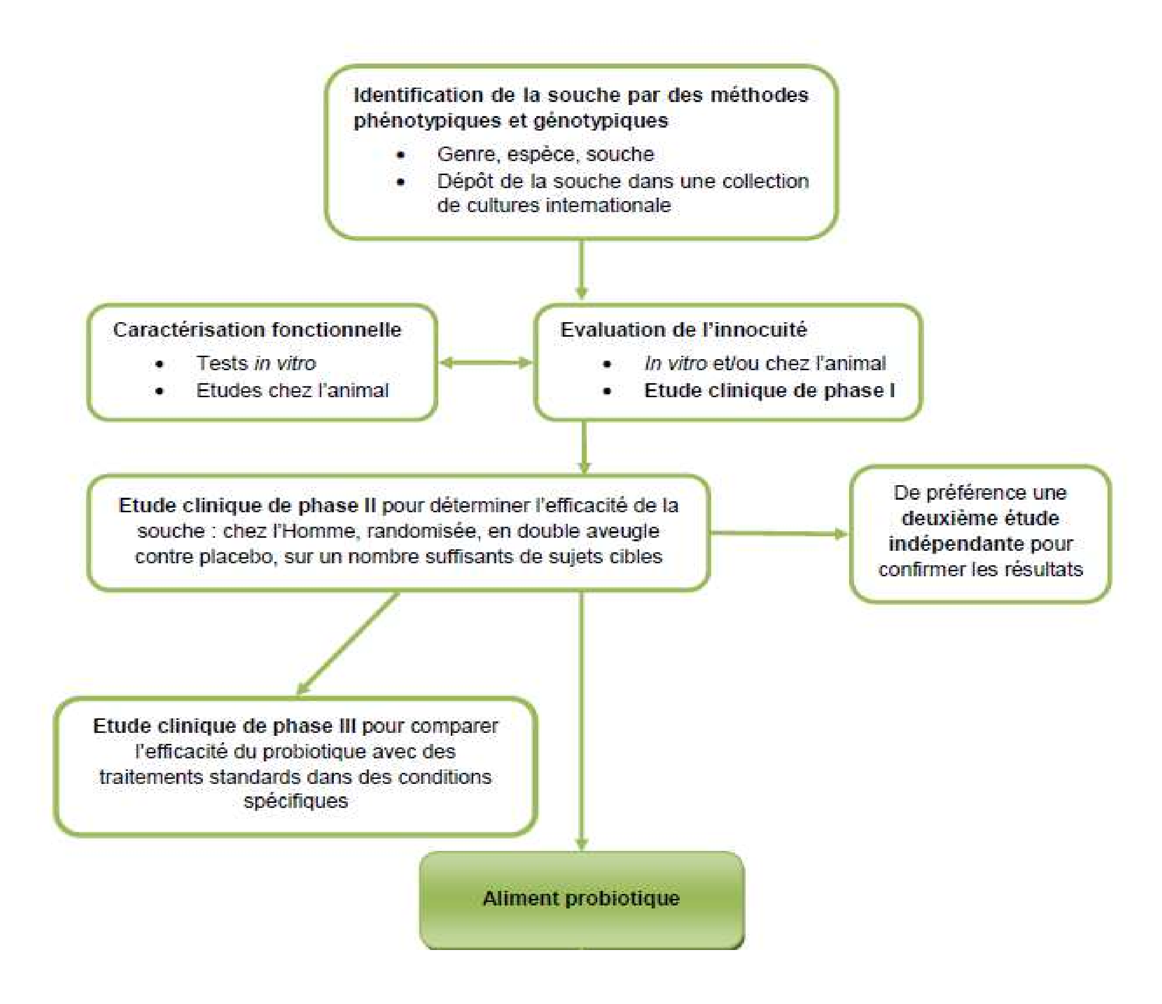


Fig 2 Guide pour l'évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire [11].

Les lignes directrices spécifiques en matière d'étiquetage sont énoncées dans le guide d'étiquetage et de publicité sur les aliments de l'Agence Canadienne d'Inspection des Aliments (ACIA), s'appliquant à tous les produits renfermant des microorganismes probiotiques. Selon la description appropriée d'un produit probiotique, telle qu'indiquée dans l'étiquetage, devrait inclure les points suivants [16 ,17] :

- Identification de la souche : toute allégation relative à un probiotique doit être accompagnée du nom latin du microorganisme (c.-à-d. le genre et l'espèce), ainsi que du nom de la souche du microorganisme. À des fins d'uniformité, il est recommandé que la souche

soit identifiée au moyen du numéro attribué par une banque de cultures reconnue internationalement par exemple l'American Type Culture Collection.

- Déclaration de la quantité : La quantité du ou des microorganismes probiotiques présente dans le produit doit être indiquée en unités formant colonies (UFC) dans une portion déterminée de l'aliment. Cette déclaration doit figurer à côté du tableau de la valeur nutritive ou de la liste des ingrédients, ou à proximité de l'allégation.
- Liste des ingrédients : Tout aliment contenant un ou des microorganismes probiotiques doit afficher une liste des ingrédients, conformément aux articles du règlement sur les aliments. Le microorganisme probiotique doit être désigné par son nom usuel ou par le nom de classe.

Tableau I Exemples de souches de probiotiques dans des produits alimentaires et pharmaceutiques [2]

Souches (désignations alternatives)	Nom commercial	Fabriquant
Bifidobacterium animalis DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* Bb-12		Chr. Hansen
Bifidobacterium breve Yakult	Bifiene	Yakult
Bifidobacterium infantis 35624	Align	Procter & Gamble
Bifidobacterium lactis HN019 (DR10)	Howaru™ Bifido	Danisco
Bifidobacterium longum BB536		Morinaga Milk Industry
Enterococcus LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
Escherichia coli Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
Lactobacillus acidophilus LA-5		Chr. Hansen
Lactobacillus acidophilus NCFM		Danisco
Lactobacillus casei DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone/Dannon
Lactobacillus casei CRL431		Chr. Hansen
Lactobacillus casei F19	Cultura	Arla Foods
Lactobacillus casei Shirota	Yakult	Yakult
Lactobacillus johnsonii La1 (Lj1)	LC1	Nestlé
Lactococcus lactis L1A	Normejerier	
Lactobacillus plantarum 299V	GoodBelly, ProViva	NextFoods Probi
Lactobacillus reuteri ATTC 55730	Retueri	BioGaia Biologics
Lactobacillus rhamnosus ATCC 53013 (LGG)	Vifit et autress	Valio
Lactobacillus rhamnosus LB21	Verum	Normejerier
Lactobacillus salivarius UCC118		
Saccharomyces cerevisiae (boulardii) lyo	DiarSafe, Ultralevure et autres	Wren Laboratories, Biocodex, and others
Testé comme mélange: *Lactobacillus acidophilus* CL1285 & *Lactobacillus casei* Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Testé comme mélange: *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 & *Lactobacillus reuteri* RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
Testé comme mélange: VSL#3 (mélange d'une souche de *Streptococcus thermophilus*, quatre de *Lactobacillus* spp & trois de *Bifidobacterium* spp	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
Testé comme mélange: *Lactobacillus acidophilus* CUL60 & *Bifidobacterium bifidum* CUL 20		

I.2.2 Médicaments probiotiques :

Un médicament est défini par la loi 17-04 «toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques[18].

Selon la Consultation d'experts organisée par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les probiotiques sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte [2].

Le cadre règlementaire actuel intègre les probiotiques dans le statut "complément alimentaire", qui correspond à des produits dédiés à des consommateurs en pleine santé souhaitant agir en prévention et aucune allégation thérapeutique n'est faite sur l'emballage. D'autre part, des preuves de concept existent concernant le potentiel thérapeutique des probiotiques, mais le cadre règlementaire actuel est trop incertain pour que les industriels puissent déposer des demandes d'autorisation de mise sur le marché du médicament.

En pratique, le même probiotique peut être utilisé pour son action préventive, comme son action stimulante du système immunitaire, ou pour son action curative [19].

Au Maroc, peu de probiotiques sont des suppléments alimentaires. Le tableau suivant en rapporte quelques exemples :

Tableau II les suppléments alimentaires dispensés à l'officine [20].

Produit	Présentation	Composition	Indications	Mode d'emploi
Ultra-levure®	20 gélules ACL : 3110019 50 gélules ACL : 3259885 200 gélules ACL : 5524541 Laboratoire Biocodex	50 mg de ***Saccharomyces boulardii*** /gélule	traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de réhydratation	Ne mélanger pas le médicament avec un liquide ou des aliments très chauds, glacés ou alcoolisés Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau
Enterogermina ®	sous forme liquide : flacons de 5 millilitres ou sous forme de gélules : deux conditionnements contenant 12 ou 24 gélules.	2 milliards de spores de ***Bacillus clausii*** polyantibiotique résistant	traitement des modifications de la flore bactérienne intestinale.	

Ils ont été mis sur le marché après une évaluation rigoureuse de leur sécurité, de leur efficacité et de leur qualité, sur la base des résultats d'essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques [21].

Les doses nécessaires varient selon la souche et le produit. Quoique beaucoup de produits vendus sans ordonnance soient aux dosages de 1–10 billions UFC/dose, certains se sont révélés efficaces à des doses plus basses, alors que d'autres en demandent de plus fortes. Par exemple, *Bifidobacterium infantis* s'est révélé efficace pour réduire les symptômes du syndrome de l'intestin irritable à 100 millions UFC/jour, alors que des études avec VSL#3® ont utilisé des sachets avec 300–450 billions UFC trois fois par jour. Il n'est pas possible

d'établir un dosage général pour tous les probiotiques, car il a besoin de s'appuyer sur des études sur l'humain ayant prouvé un bénéfice pour la santé [4].

VSL : est un mélange puissant de probiotiques se composant de bactéries lactiques et de bifidobactérie lyophilisées. Chaque sachet contient 450 milliards de bactéries vivantes en proportions définies de 8 probiotiques différents :

- *Bifidobacterium breve*
- *Bifidobacterium longum*
- *Bifidobacterium infantis*
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Lactobacillus plantarum*
- *Lactobacillus paracasei*
- *Lactobacillus bulgaricus*
- *Streptococcus thermophilus*

II. GENERALITE :

II.1 Relation probiotiques, prébiotiques, synbiotiques et métabiotiques :

II.1.1 Probiotiques et prébiotiques :

Le terme de prébiotiques a été introduit récemment, en 1995 par Gibson et Roberfroid[22].

Bien que complémentaires, les prébiotiques sont à distinguer des probiotiques, car ce ne sont pas des microorganismes. Ils sont définis comme étant des « ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre restreint d'espèces bactériennes susceptibles d'améliorer la physiologie et donc la santé de l'hôte » [22].

Ils sont considérés comme des facteurs de croissances des probiotiques.

Un composé prébiotique doit avoir les trois caractéristiques suivantes [23] :

- ne pas être digéré ni absorbé avant d'atteindre le côlon,

- être un substrat sélectif d'une ou plusieurs bactéries de la flore intestinale ayant un rôle bénéfique sur la santé,

- modifier la composition de la flore intestinale dans un sens favorable à la santé, soit en favorisant la croissance de bactéries bénéfiques, soit en atténuant celle des souches pathogènes.

La plupart sont des glucides d'origine végétale ou synthétique. Certains prébiotiques sont naturellement présents dans des aliments, et d'autres sont ajoutés dans des aliments à visée fonctionnelle ou dans des suppléments alimentaires.

Les prébiotiques les plus connus et les mieux caractérisés sont [24] :

- Les fructanes, polymères de fructose, parmi lesquels on trouve :
  - l'inuline, présente dans plusieurs végétaux (oignons, ail, asperges, et banane) et principalement extraite des tubercules de chicorée ;
  - les fructo-oligosaccharides (FOS), ou oligofructoses, se trouvant naturellement présents dans de nombreux aliments tels que le blé, les oignons, les betteraves, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux, et pouvant aussi être produits soit par hydrolyse de l'inuline, soit par biosynthèse à partir de saccharose et de fructose ;
- Les galacto-oligosaccharides (GOS) et les transgalacto-oligosaccharides (TOS) ;
- Le lactulose.

Le rôle bénéfique des prébiotiques sur la santé de l'hôte serait lié à différents effets physiologiques [24] :

- Amélioration du transit intestinal
- Stimulation de l'immunité locale
- Amélioration de l'absorption minérale (calcium, magnésium)
- Diminution des bactéries pathogènes
- Diminution de l'absorption du cholestérol
- Diminution des composés carcinogènes .

II.1.2 Probiotiques et synbiotiques :

Le synbiotique a d'abord été défini par Gibson et Roberfroid en 1995 puis validé par l'AFSSA en 2003 [23]. Un composé synbiotique est un produit qui contient à la fois un (des) probiotique(s) et un (des) prébiotique(s). L'effet synergique n'est pas requis, mais il est possible que le prébiotique soit ajouté afin de favoriser la survie et l'activité des souches probiotiques. Si une telle relation est indiquée, elle doit être scientifiquement démontrée [25].

II.1 .3 Probiotiques et métabiotiques :

Il s'agit de métabolites produits par les bactéries probiotiques

• Exemples :

- La bactérie probiotique *Bacillus subtilis* produit un antibiotique l'amicoumacin A qui inhibe de la prolifération de *Helicobacter pylori* [26].
- Le surnageant de culture de 2 souches de Lactobacillus acidophilus (ATCC 4356 et 43121) stimule l'angiogénèse chez la souris [26].

II.2 Source : le microbiote intestinal :

Les souches probiotiques d'origine humaine sont considérées comme les plus compatibles avec le tractus intestinal humain.

Les probiotiques modulent la composition et l'activité de la flore intestinale. Ils ont une action protectrice en limitant la colonisation, la reproduction et l'adhérence de bactéries pathogènes.

Le microbiote intestinal, appelé anciennement flore intestinale, se définit comme l'ensemble des microorganismes présents dans l'écosystème digestif et assurant des relations symbiotiques avec l'hôte.

Le tube digestif de l'Homme héberge des bactéries, des virus et des *Archaeae*. Parmi toute cette communauté microbienne, les bactéries forment le groupe le plus largement représenté. On peut donc considérer que le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des bactéries qui colonisent notre tractus digestif [27].

Il représente une biomasse et un potentiel génétique considérable avec 10^{14} bactéries correspondant à environ 1000 espèces bactériennes, et plus de 5 millions de gènes, ce qui dépasse largement le nombre de cellules et gènes eucaryotes. La diversité qualitative et quantitative du microbiote intestinal crée un équilibre qui peut être considérer comme unique pour chaque individu, presque au même titre qu'une empreinte digitale [28].

L'étude de cette diversité n'est pas simple et les techniques classiques de mise en culture ne permettent pas la mise en évidence de la totalité des espèces présentes. On estime que 60% de la microflore colique dominante de l'homme n'est pas cultivable. Ces dernières années, avec le développement de nouvelles techniques de biologie moléculaire, la représentation du microbiote intestinal devient de plus en plus proche de la réalité. Ceci a bien évidemment un coût. Ces nouvelles techniques d'identification sont basées sur la séquence de gènes et non plus seulement sur des caractéristiques morphologiques et métaboliques telles que sont la coloration de Gram, la fermentation des sucres ou encore la présence d'enzymes spécifiques [29,30].

II.2.1 Composition et répartition de microbiote intestinal :

La composition de la flore varie tout au long du tube digestif avec un gradient croissant dans le sens oral-anal**.**

On distingue trois populations [31,32] :

. La flore dominante qui est la plus nombreuse se localise essentiellement au niveau du colon où le taux de colonisation de chacun des groupes bactériens qui la compose atteint 10^{9} à 10^{11} germes/ g ou ml de contenu intraluminale avec très peu de variations interindividuelles, elle est composée essentiellement de germes anaérobies, les familles principales représentants la flore dominante sont celles des *Bifidobactéries et des lactobacilles.*

. La flore sous-dominante, se localise au niveau du colon à des taux inférieurs à ceux des germes de la flore dominante soit 10^{6} à 10^{8} germes / g ou ml de contenu intraluminal, elle est composée de germes aéro-anaérobies facultatifs (*Entérobactéries, Streptocoques)*

. La flore de passage, variable, transitoire, est normalement en faible concentration < 10^4 - 10^6 germes/g. Elle est polymorphe composée de tous ce qui peut être ingérés *(bactéries, virus, levures),* et sauf circonstances pathologiques elle est incapable de s'implanter dans le tube digestif et d'exprimer son potentiel pathogène.

De la bouche à l'anus, il existe une série d'habitats microbiens (figure 3). A l'état d'équilibre les différents habitats du tube digestif sont occupés par les germes de la flore intestinale, mais le taux de colonisation varie selon les germes et les segments [33] :

- L'oesophage contient un microbiote principalement transitoire mais une étude révèle l'existence d'un microbiote résident dans sa partie distale avec une majorité de bactéries appartenant aux phyla *Firmicutes* (*Streptococcus* et *Veillonella*) et *Bacteroidetes*(*Prevotella*)
- Au niveau de l'estomac, du duodénum, du jéjunum et de l'iléon proximal : la flore est plutôt clairsemée, et bien que variable en fonction des prises alimentaires elle ne dépasse pas normalement des concentrations de 10^5 germes/ml.
- L'iléon distal marque une zone transition avec présence d'une flore aéro-anaérobies (flore dominante et sous-dominante) à des concentrations de 10^6-10^7 germes /g.
- Le colon est le segment le plus riches en germes, avec des concentrations atteignant 10^{11} germes /g notamment au niveau du caecum, du colon droit et du rectum. 99% des germes de la flore colique sont des anaérobies stricts (flore dominante) et 1% sont des aéoro-anaérobies (flore sous-dominante).

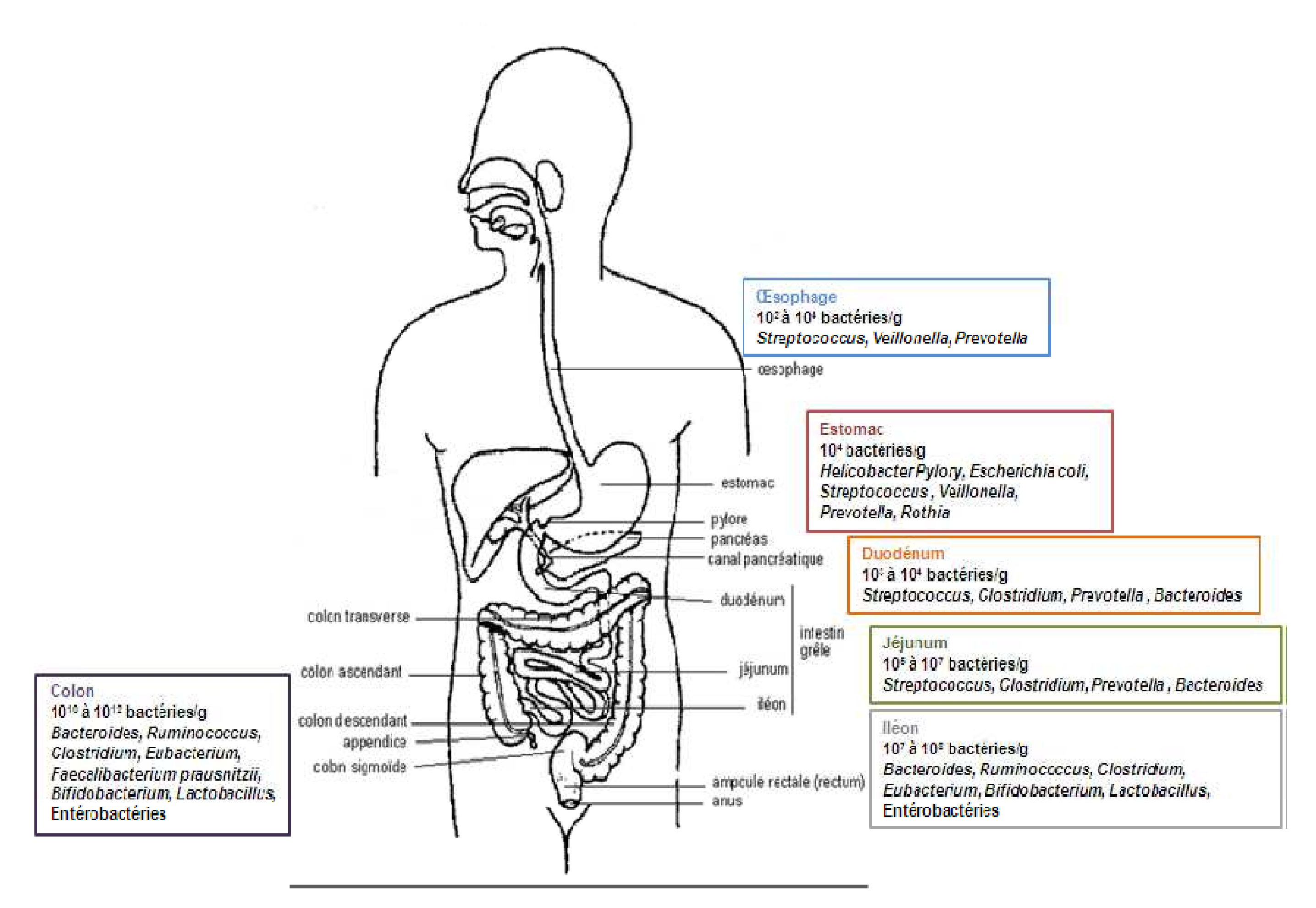


Fig 3 Le microbiote associé au tractus gastro-intestinal humain [34].

II.2.2.Facteurs influençant l'implantation et la stabilité du microbiote intestinal :

A la naissance, le tube digestif est stérile, le processus de colonisation bactérienne commence à partir de ce moment. Plusieurs facteurs influencent ce processus initial : l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, la nutrition néonatale et des facteurs génétiques. Le microbiote évolue jusqu'à la deuxième année de vie puis atteint un état définitif qui restera stable jusqu'à l'âge adulte. Cette stabilité est toute relative puisque le microbiote est soumis à de multiples facteurs pouvant le modifier et le déréguler (régime alimentaire riche en graisses, consommation chronique d'alcool, tabagisme, prise d'antibiotiques ou d'AINS, appendicectomie) (figure 4). Ce dérèglement, définit par le terme de dysbiose, n'est autre

qu'un déséquilibre entre les bactéries commensales et les bactéries pathogènes du microbiote. La dysbiose s'avère être le dénominateur commun à plusieurs pathologies : l'obésité, les hépatopathies alcooliques et non alcooliques et enfin les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [35 ,36].

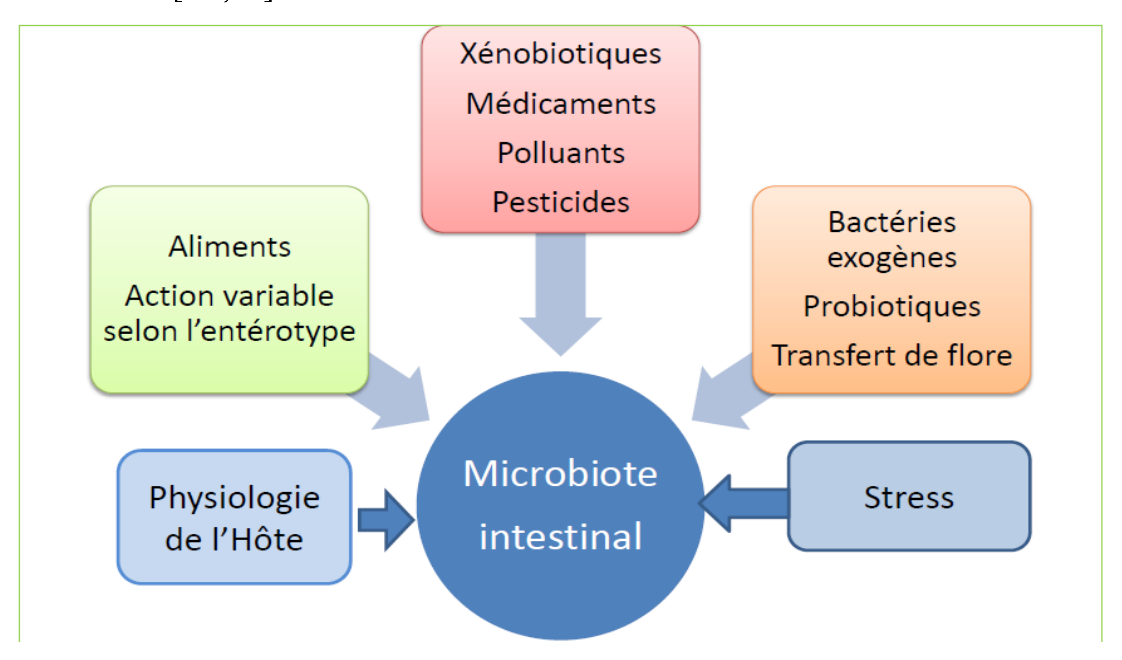


Fig 4 Facteurs influençant la stabilité du microbiote intestinal [37].

II.2.3. Fonctions de microbiote intestinal :(Figure 5)

Il est paradoxal que constater que la communauté microbienne intestinale de chaque individu est fortement spécifique du sujet à l'échelon des espèces bactériennes, alors que les fonctions du microbiote sont hautement conservées entre individus.

Le microbiote intestinal joue un rôle multiple et complexe, aussi bien sur le plan nutritionnel que sur le développement des défenses immunitaires de la muqueuse intestinale.

II.2.3.1 Fonctions métaboliques

Ces agents microbiologiques interviennent à tous les stades du métabolisme des aliments.

a) Métabolisme des glucides :

Les glucides sont métabolisés d'une part par des enzymes digestives et d'autre part par des microorganismes. La fermentation des hydrates de carbone dans l'intestin est une source importante d'énergie. Les hydrates de carbone, non digestibles par des enzymes intestinales, incluent de grands polysaccharides (cellulose, hémicellulose, lignine, pectine et gommes), quelques oligosaccharides ou ce qu'on appelle les prébiotiques (fructooligosaccharides, inuline, galactosaccharides et lactulose), des sucres inabsorbables et des alcools. Le produit final du métabolisme est la génération d'acides gras à courte chaine et d'oses [38].

b) Métabolisme des lipides

La flore intestinale exerce une action indirecte en modifiant le métabolisme du cholestérol et des sels biliaires. Les lipides servent de substrat aux Lactobacilles et aux Bifidobactéries, d'ou la production d'acides gras à chaînes courtes, et notamment de propionate. Le propionate agirait alors de la même façon que les résines chélatrices de sels biliaires, en fixant les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble. Le cycle entéro-hépatique des acides biliaires est alors inhibé et leur élimination fécale augmentée. De plus, le cholestérol absorbé est alors utilisé pour la synthèse de nouveaux acides biliaires et le taux sanguin de cholestérol diminue [39].

c) Métabolisme des protéines

Le métabolisme anaérobie des peptides et des protéines par la microflore microbienne produit des acides gras à courte chaîne, mais aussi en même temps une série de substances potentiellement toxiques incluant l'ammoniac, des amines, des phénols, des thiols et des

indoles. Les protéines disponibles incluent l'élastine et le collagène d'origine alimentaire, les enzymes pancréatiques, les cellules épithéliales dégénérées et les bactéries lysées [40].

d) Métabolisme minéral et vitaminique

Les microorganismes du côlon jouent aussi un rôle dans la synthèse des vitamines et dans l'absorption du calcium, du magnésium et du fer. En effet, certaines bactéries ont la capacité de synthétiser des vitamines, dont la vitamine K, la vitamine B 12, l'acide folique (B9), la biotine (B8), la riboflavine (B2) et l'acide pantothénique (B5).

L'absorption des ions dans le cæcum est améliorée par la fermentation des hydrates de carbone et la production d'acides gras à chaine courte, particulièrement l'acétate, le propionate et le butyrate. Tous ces acides gras ont des fonctions importantes dans la physiologie de l'hôte. Le butyrate est presque entièrement consomme par l'épithélium du colon et c'est une source majeure d'énergie pour les colonocytes. Acétate et propionate passent dans le sang de la circulation porte et sont éventuellement métabolisés par le foie (propionate) ou par les tissus périphériques en particulier le muscle (acetate). L'Acétate et le propionate pourraient avoir un rôle de modulateurs du métabolisme du glucose en améliorant la sensibilité à l'insuline [41 ,42].

Le rôle bénéfique des bactéries intestinales sur le développement des cellules de la muqueuse a été évoqué précédemment, par leur activité métabolique propre avec production de vitamines et de certains nutriments.

Nous insistons maintenant plus précisément sur le rôle trophique de certaines de ces substances sur les cellules de l'intestin.

II.2.3.2 Fonctions trophiques : croissance et différenciation des cellules épithéliales.

Il est possible que le rôle le plus important des acides gras à chaîne courte sur la physiologie du colon soit leurs effets trophiques sur l'épithélium intestinal. Le taux de renouvellement des cellules des cryptes de l'intestin est réduit dans le côlon des rats qui se

sont multipliés dans un environnement stérile et leurs cryptes contiennent moins de cellules que celles des rats colonisés par la flore normale de ces animaux, suggérant que les bactéries intraluminales interviennent pour favoriser la prolifération des cellules dans le côlon. La différenciation des cellules épithéliales est considérablement affectée par l'interaction avec les microorganismes résidents. Acétate, propionate et butyrate stimulent la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales dans l'intestin grêle et le colon. Cependant, le butyrate inhibe la prolifération cellulaire anarchique et stimule la différenciation cellulaire dans les lignées des cellules épithéliales d'origine néoplasique *in vitro*. Ainsi, le butyrate favorise la transformation de cellules néoplasiques en phénotypes non néoplasiques. Un rôle inhibiteur des acides gras à chaîne courte dans le développement d'états pathologiques, comme les ulcères chroniques et le cancer du côlon, est fortement suspecté [43,44].

II.2.3.3 L'effet barrière :

Le microbiote et les cellules épithéliales intestinales de l'hôte entretiennent une relation symbiotique dont la conséquence est un effet de barrière protectrice efficace. La flore résidente évite la colonisation de l'intestin par les bactéries potentiellement pathogènes et protège l'hôte de substances environnementales qui pourraient être nocives lors de leur présence dans le tube digestif.

Il a été montré que le microbiote intestinal assure une protection vis –à- vis d'un grand nombre d'agents enterpathogènes, *Clostridium, Escherichia coli, Salmonella, Pseudomonas,* et limite la multiplication de levures saprophytes comme *Candida albicans*. Cette protection est exercée par interférence bactérienne.

Le pH légèrement acide, résultant du processus de fermentation des bactéries lactiques et de la production d'acides gras courts, inhibe le développement des germes potentiellement pathogènes dans le tube digestif. En revanche, de nombreuses espèces de bactéries aérobies et anaérobies sont capables de produire des substances nocives pour l'organisme comme l'ammoniac, des amines, des thiols, des phénols et des indoles. Ces produits peuvent être à l' origine de lésions intestinales [45].

Ceci explique l'importance d'entretenir la flore intestinale commensale en favorisant sa croissance afin d'assurer un rôle protecteur efficace pour limiter ces effets.

II.2.3.4 Fonctions immunes :

Le microbiote intestinal stimule le développement de système immunitaire inné et adaptatif de l'hôte. Ce mécanisme sera détailler dans le chapitre de mécanisme d'action des probiotique.

Les nombreuses fonctions associées au microbiote intestinal font que tout déséquilibre, dysbiose, peut être à l'origine du développement de pathologies [46].

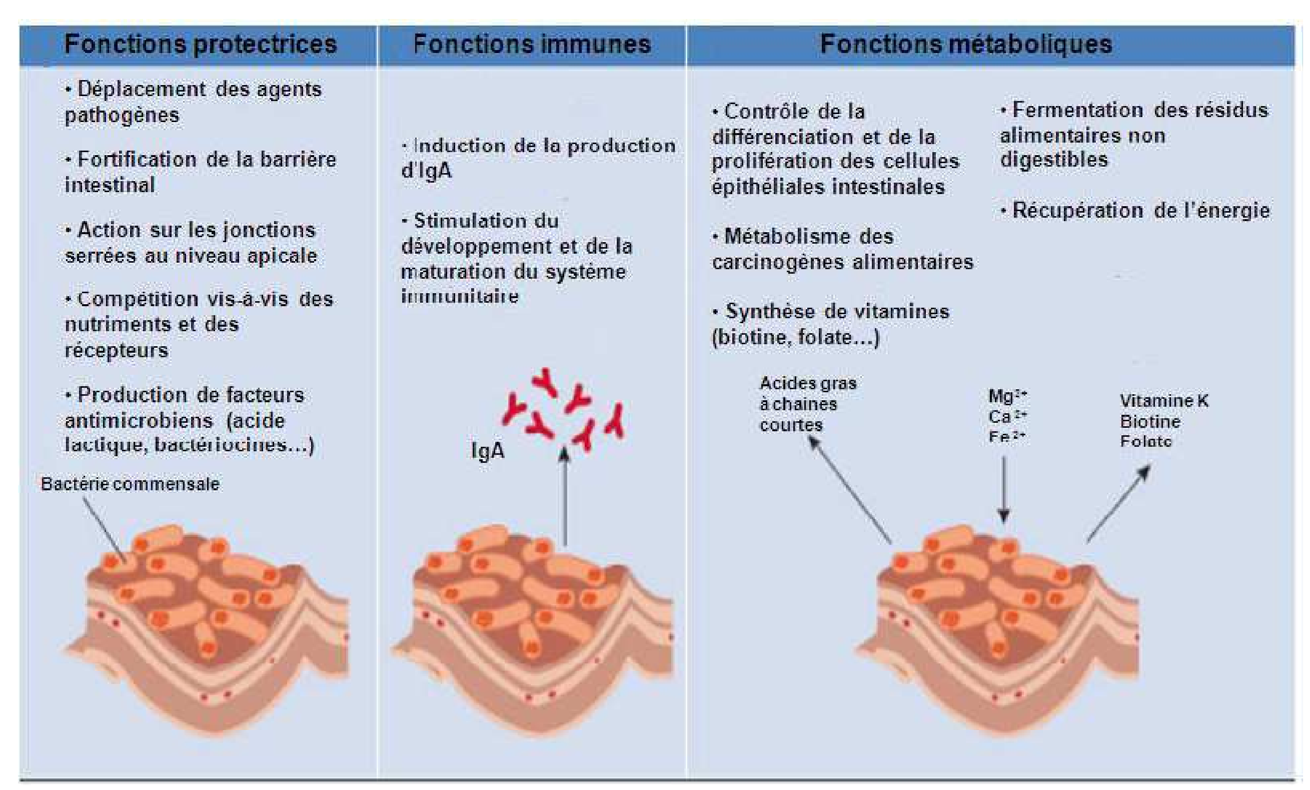


Fig 5 les fonctions du microbiote intestinal [47].

II.2.4. Méthode d'analyse du microbiote intestinal :

II.2.4.1 Méthodes basées sur la culture

Le microbiote intestinal, et en particulier le microbiote fécal, a d'abord été étudié à l'aide de techniques de culture *in vitro* notamment grâce au développement de techniques permettant l'anaérobiose (culture en absence d'oxygène). D'autres progrès permettant l'amélioration des conditions de culture ont permis d'isoler et de répertorier de nombreuses espèces dominantes du microbiote fécal selon les règles de la taxonomie classique englobant la classification, la nomenclature et l'identification.

Ces techniques sont cependant limitées dans leur capacité à distinguer des bactéries de différents groupes phylogénétiques. Une autre difficulté réside dans le fait que la majorité des bactéries du microbiote appartiennent à des espèces anaérobies strictes. Plus de 80% des bactéries du microbiote ne peuvent être cultivées en laboratoire. Le manque de données sur les conditions de croissance de certaines bactéries, la sélectivité des milieux utilisés ainsi que le stress dû aux conditions de culture sont d'autres limites qui s'ajoutent aux difficultés liés à la simulation des interactions entre les bactéries et les autres microorganismes ou les cellules de l'hôte . Ces limites ont poussé les microbiologistes à se tourner vers des méthodes d'analyse indépendantes de la culture [48 ,49].

II.2.4.2 Les méthodes moléculaires

Les techniques moléculaires ont tout d'abord été utilisées en écologie microbienne dans le but de caractériser des bactéries appartenant à des communautés complexes (milieu marin, sol) .

Ces techniques sont basées sur l'utilisation de l'ARN ribosomal 16S (ARNr 16S) bactérien (figure 6) en tant que marqueur de la diversité génétique. En effet, le gène codant l'ARNr 16S (ADNr 16S) présente différentes caractéristiques intéressantes. En plus de sa petite taille (environ 1,5kb), il est présent chez toutes les bactéries et comporte des séquences très conservées qui permettent d'identifier des bactéries appartenant aux mêmes groupes

phylogénétiques et aussi des séquences variables qui permettent de distinguer des espèces et des souches bactériennes [50].

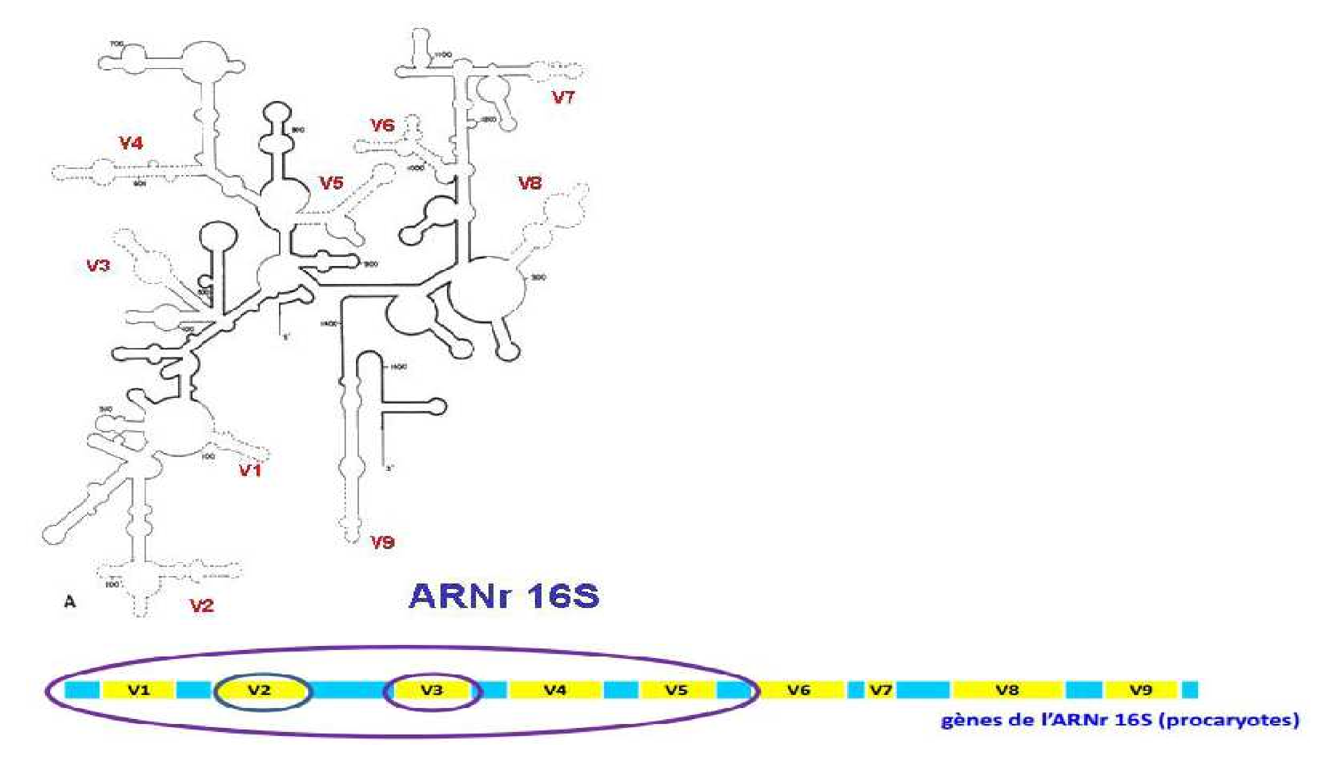


Fig 6 Représentation de la structure du gène codant l'ARN ribosomal 16S bactérien [27].

Le gène de l'ARN 16S de la sous-unité du ribosome bactérien possèdent des régions conservées et des régions variables (V1 à V8).

La plupart des méthodes indépendantes de la culture sont basées sur l'analyse comparative de l'ARNr 16S. La revue publiée par Serikov *et al* en 2010 présente différentes techniques indépendantes de la culture comportant chacune des avantages et des limites. Parmi les méthodes basées sur l'analyse de l'ARNr 16S, on retrouve entre autres, les méthodes de séquençage, les méthodes d'empreintes (électrophorèse en milieu dénaturant), les puces à ADN, la PCR quantitative et l'hybridation *in-situ* couplée à la cytométrie en flux (FISH : Fluorescent In-Situ Hybridization). Ces méthodes permettent d'évaluer la composition mais ne donnent pas d'informations concernant les fonctions de ce microbiote.

La compréhension de ce réseau complexe a nécessité le développement de nouvelles approches basées sur la métagénomique, se référant à l'étude des génomes de l'ensemble des organismes présents dans un échantillon [50,51].

a. Les méthodes d'empreintes :

Ces méthodes regroupent des techniques qui permettent d'obtenir le profil des séquences d'ADN de la communauté bactérienne contenue dans un échantillon. Elles permettent donc de comparer des échantillons en fonction des différences de profils observées. Elles nécessitent au préalable une étape d'amplification de l'ADNr 16S par la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction). Les séquences ainsi amplifiées sont ensuite séparées sur un gel d'acrylamide en conditions dénaturantes en fonction de leur composition en bases G + C. Le résultat de la migration sur gel permet d'observer des bandes distinctes correspondant à chaque séquence ce qui permet de visualiser la diversité bactérienne. La dénaturation peut être effectuée par un gradient chimique (Denaturating Gradient Gel Electrophoresis : DGGE) ou un gradient thermique (Temporal Temperature Gradient gel Electrophoresis : TTGE). Des outils statistiques peuvent être utilisés pour calculer les différences entre les profils et donc repérer des changements en fonction des conditions. Elles sont d'ailleurs utilisées de façon courante pour comparer la diversité bactérienne au sein de différents échantillons et suivre les variations en fonction de certaines conditions (temps, traitement). Ces méthodes sont rapides et relativement peu coûteuses. Cependant, elles sont limitées dans l'apport d'informations phylogénétiques [50,52].

b. L'hybridation in situ couplée à la cytométrie en flux

Cette technique (FISH) utilise des sondes oligonucléotidiques fluorescentes fabriquées pour s'hybrider avec des séquences d'ARNr 16S uniques pour le groupe bactérien ciblé.

L'analyse des résultats s'effectue à l'aide de la cytométrie en flux. Le choix des sondes permet de distinguer le niveau phylogénétique, par exemple des bactéries de la même espèce ou la même souche. Une étude rapporte qu'un ensemble de 15 sondes permettrait de

caractériser environ 90% des bactéries d'un microbiote intestinal normal. Cette technique quantitative est utilisée comme outil en recherche clinique pour comparer la composition du microbiote intestinal d'individus sains et malades notamment dans le cas de l'atopie [53,54].

c. La PCR quantitative

Cette technique utilise des amorces spécifiques qui ciblent des groupes de bactéries pour l'amplification par PCR de l'ADNr 16S extrait de l'échantillon. Cela permet d'évaluer la quantité des bactéries recherchées par rapport au total.

Comme la FISH, cette technique permet l'identification de bactéries recherchées à l'aide de sondes spécifiques et pose donc des limites dans le cas de l'identification de nouvelles espèces bactériennes.

d. Les méthodes de séquençage [55,56]

Ces méthodes permettent une analyse globale du microbiote intestinal. Elles sont cependant coûteuses et l'exploitation des données requièrent une longue analyse bioinformatique.

- **La technique de séquençage complet**

La technique de séquençage complet (*Full-lenght 16S Rrna sequencing*) permet d'analyser la diversité des bactéries en classant les séquences d'ARNr 16S en unités taxonomiques opérationnelles (OTU : Operational Taxonomic Units) selon le pourcentage d'identité de séquences.

Les OTU sont des indicateurs des différents niveaux de résolution taxonomique. Ainsi, les OTU rassemblant des séquences comportant 99% de similarité désignent une souche bactérienne. Des pourcentages supérieurs ou égaux à 97%, 95% et 90% indiquent respectivement, une espèce, un genre et une famille.

- **La technique de pyroséquençage**

Cette technique de séquençage à haut débit utilisée pour amplifier des régions variables ciblées dans le gène de l'ARNr 16S apporte une meilleure résolution taxonomique.

Elle permet de séquencer en quatre heures environ 25 millions de bases avec 99% d'exactitude. L'utilisation d'amorces définies par un code barre servant à suivre certaines séquences spécifiques d'un échantillon permet de séquencer plusieurs échantillons en même temps.

II.2.4.3 La métagénomique

Cette technique implique le séquençage de l'ensemble des séquences d'ADN contenus dans un échantillon suivi d'une analyse bioinformatique permettant d'identifier les bactéries ainsi que les gènes présents. Ces informations peuvent être utilisées pour distinguer les caractéristiques fonctionnelles et le rôle biologique du microbiote intestinal dans des conditions normales ou pathologiques.

La complexité du génome associé au microbiote intestinal (microbiome) a été rapportée par différentes études et cela a conduit à l'établissement du concept de « superorgane ». Une étude basée sur l'analyse du microbiome intestinal a révélé des différentes fonctions et des variations interindividuelles dans la composition en gènes chez des enfants en bas-âge. Ces résultats indiquent que le microbiote intestinal est constitué de noyaux fonctionnels [57 ,58]

II.3 Critères de sélection des souches de probiotique

Les probiotiques présentent des propriétés qui sont variables selon l'espèce ou la souche microbienne. Le choix des probiotiques dépend de ces propriétés et du type d'utilisation. Pour qu'un produit soit reconnu comme étant probiotique, une évaluation du produit basée sur plusieurs critères doit être effectuée suivant les recommandations de la FAO/OMS [2].

II.3.1. Critères de sécurité

Une série de principes généraux et de critères pratiques ont été mis en place pour sélectionner les souches probiotiques les plus sécuritaires.

II. 3.1.1. Identification de la souche

Les effets des probiotiques étant souche-spécifiques, il est nécessaire de caractériser de manière précise les souches utilisées. La détermination taxonomique d'une souche potentiellement probiotique est une étape indispensable.

Les souches probiotiques doivent être identifiées *via* des méthodes moléculaires fiables de détermination du phénotype et du génotype. Pour spécifier l'appartenance d'une souche à une espèce, l'hybridation ADN-ADN est la méthode de référence, mais le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S est une technique tout aussi pertinente. L'identification de la souche doit ensuite être réalisée avec une méthode génétique reconnue telle que l'électrophorèse en champ pulsé .

Toutes les souches probiotiques doivent être déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international. A chaque souche est attribué un code alphanumérique d'identification choisi par le laboratoire ou la collection. Une fois identifiées, les bactéries probiotiques doivent être nommées selon les règles du Code International de Nomenclature des Bactéries pour une compréhension universelle (*Nom du genre / nom de l'espèce /* identifiant de la souche)[59 ,60].

II.3.1.2. Innocuité

Un microorganisme probiotique doit présenter une totale innocuité pour le consommateur, c'est-à-dire être non toxique et exempt de toute pathogénicité. Ce critère de sécurité semble évident, mais il est important de l'évaluer précisément pour chaque souche potentiellement probiotique, en étudiant tout effet indésirable possible (résistance aux antibiotiques, activités métaboliques nocives, production de toxines, potentiel infectieux, activité hémolytique).

La plupart des microorganismes reconnus probiotiques sont d'usage courant en agroalimentaire depuis de nombreuses années. Leur consommation de longue date sans risque établi pour l'Homme demeure la meilleure preuve de leur sûreté. Selon cette approche, il a été dressé une liste de souches probiotiques jugées historiquement sécuritaires : on parle de

souches à statut QSP (Qualified Presumption of Safety) en Europe ou GRAS (Generally Recognized As Safe) aux Etats-Unis

Certaines bactéries probiotiques ont été associées à des maladies chez les humains et/ou présentent un risque élevé de développer une antibiorésistance et ne conviennent pas en tant que probiotiques [4,61,62].

Les produits contenant les souches ou espèces suivantes seront rejetés en tant que produits de santé naturels sans autre forme:

ƒ Bacillus cereus

ƒ Bacillus clausii CNCM MA23/3V et CNCM MA66/4M

ƒ Enterococcus spp.

ƒ Bifidobacterium dentium

ƒ Lactobacillus plantarum CNCM MA40/5B-p

ƒ Parascardovia denticolens

ƒ Pediococcus acidilactici CNCM MA28/6B

ƒ Scardovia inopinata

A. Profil d'antibiorésistance [3,60] :

Le profil de résistance aux antibiotiques des souches probiotiques utilisées en thérapeutique est important à étudier. En effet, afin de pouvoir utiliser une souche probiotique, il est important de s'assurer qu'elle ne soit pas résistante aux antibiotiques et qu'elle ne pourra pas induire de résistance. Il est admis que certains microorganismes possèdent des gènes de résistance aux antibiotiques codés notamment par des plasmides ou des transposons, qui peuvent être transférés à d'autres microorganismes intestinaux endogènes et/ou d'origine alimentaire. Ainsi, les souches qui contiennent des gènes transmissibles codant une résistance aux antibiotiques ne doivent pas être utilisées comme probiotiques.

B. Substance antimicrobienne [62,63] :

Les souches bactériennes confèrent de la résistance aux antibiotiques en produisant des enzymes qui modifient chimiquement les structures des antibiotiques; en développant une

antibiorésistance par mutation en présence du médicament et en produisant des substances antimicrobiennes. Des souches du genre ne devraient pas être utilisées comme probiotiques.

C. Potentiel pathogène [62,64] :

Les organismes dont l'utilisation est peu répandue ou qui n'ont pas un long historique d'utilisation doivent être testés pour évaluer leur potentiel pathogène et il faudrait démontrer que la souche est exempte de facteurs virulents et de toxinogénèse. Si la souche évaluée appartient à une espèce présentant un potentiel hémolytique connu, la détermination de l'activité hémolytique est requise.

D. Activités métaboliques [62] :

Certaines souches produisent des métabolites, comme un D-lactate, ou une déconjugaison des sels biliaires, qui peuvent causer des problèmes dans la physiologie humaine. On ne doit donc pas les utiliser comme probiotiques.

II.3.1.3. Origine

Elle fait encore l'objet de nombreuses discussions parmi les scientifiques. Les bactéries, comme n'importe quels autres êtres vivants, sont bien adaptées à leur environnement spécifique. Les cultures lactiques, par exemple, connaissent une croissance optimale à une température comprise entre 40 et 42°C, ne résistent pas au passage dans l'estomac, sont tuées par les sels biliaires, et sont incapables de s'établir dans le tube digestif. A l'opposé, les souches d'origine humaine poussent à 37°C, sont résistantes aux acides et aux sels biliaires, et en général peuvent s'établir au moins transitoirement dans l'intestin humain. Il a également été démontré que la muqueuse intestinale et sa microflore partagent des épitopes antigéniques communs, sans doute responsables de la tolérance immunologique de l'hôte vis-à-vis de ses bactéries résidentes.

Toutes ces raisons parlent donc en faveur d'une origine humaine comme facteur favorable pour une souche probiotique. A noter toutefois que l'origine humaine d'une souche peut être difficile à établir en toute certitude [65].

II. 3.2. Critères fonctionnels

Afin d'être conformes à la définition établie par la FAO/OMS, les microorganismes utilisés comme probiotiques doivent survivre, persister temporairement dans le tractus digestif et montrer une activité qui doit se traduire par des effets positifs sur la santé de l'hôte.
Les exigences fonctionnelles des probiotiques sont établies à l'aide de tests *in vitro* qui se réfèrent à des propriétés bactériennes et plus rarement à des effets probiotiques proprement dits [17].

II.3.2.1 Survie au cours du transit digestif

Pour espérer être efficaces jusqu'à leur site d'action, à savoir au niveau intestinal, les probiotiques ingérés doivent être vivants dans le tube digestif et donc survivre durant le transit. La capacité de survie varie considérablement d'une souche à l'autre selon leur résistance intrinsèque, mais aussi en fonction de la dose.
Au niveau de l'estomac, la survie des probiotiques dépend de leur capacité à tolérer le pH faible du suc gastrique .Ainsi, certaines souches peuvent rester totalement cultivables après 1h30 à pH=2, alors qu'il ne reste qu'une bactérie sur un milliard en moins de 30 minutes, pour d'autres.

Par conséquent, tout microorganisme probiotique doit avoir une tolérance élevée à l'acidité du milieu stomacal. Il a été démontré que cette résistance était augmentée par l'ingestion de nourriture en même temps que celle du probiotique [6,4,61 ,66].
Il semble également que les souches possédant le cyclopropane acid synthase résistent mieux à l'acidité. Cette propriété serait notamment due à la capacité de l'enzyme à stabiliser la membrane en diminuant la perméabilité aux protons H+.

L'étude de la résistance à l'acidité gastrique est généralement réalisée à l'aide de modèles très simplifiés. L'approche utilisée implique de cultiver la souche étudiée, centrifuger, laver puis resuspendre les cellules dans un milieu acidifié et dénombrer les bactéries ayant survécu au stress acide qui leur a été imposé. Selon les cas, la composition et le pH du milieu, ainsi que le temps de séjour et le nombre initial de bactéries incubées considérablement, rendant impossible toute comparaison pertinente entre les études. Seul le dénombrement par culture sur milieu gélosé est commun à tous les modèles, parfois complété par une analyse microscopique par fluorescence des cellules morte et vivante [67, 68,69].

Ensuite, au niveau de l'intestin grêle, le pourcentage de survie des probiotiques est influencé par la sécrétion de la bile. Les microorganismes qui survivent aux conditions acides de l'estomac doivent alors faire face à l'action détergente des sels biliaires libérés dans le duodénum.

Les acides biliaires sont synthétisés par le foie à partir de cholestérol et sont sécrétés au niveau du duodénum sous forme conjuguée (500-700 mL/jour). Les activités microbiennes du colon peuvent modifier ces acides [70].

Des tests similaires à ceux utilisés pour évaluer la résistance à l'acidité ont été élaborés en vue d'étudier la résistance à la bile des souches à potentiel probiotiques : le bain acide initial à simplement été remplacé par un milieu contenant des sels biliaires. En effet, si l'acidité du chyme est progressivement neutralisée lors de son passage dans le duodénum, les sels biliaires inondent en permanence les bactéries colonisant la muqueuse intestinale. Dés lors, il est impératif que les candidats probiotiques puissent non seulement survivre au stress biliaire, mais également se développer en leur présence. C'est pourquoi, il est préférable d'utiliser des tests évaluant la tolérance des souches à la bile, c'est-à-dire leur capacité de croissance en présence de bile. Cette évaluation s'effectue dans un milieu de culture supplémenté en bile, comparativement à un milieu témoin. En pratique, elle est souvent réalisée par des mesures d'absorbance. Les souches sont alors comparées les unes aux autres sur la base de leurs taux de croissance maximum.

Les tests s'appuyant sur l'analyse des cinétiques de croissance ont un fort pouvoir discriminant, permettant de différencier des souches au sein de même espèce et ils présentent de bons niveau de corrélation avec les études in vivo , ce qui fait de la tolérance à la bile in vitro un critère de premier plan dans le processus de sélection des probiotiques [69].

Plusieurs bactéries probiotiques d'origine intestinale comme les bifidobactéries ont développé des mécanismes pour résister à l'action détergente des sels biliaires et acquérir la capacité de les transformer. Cette activité enzymatique est la déconjugaison des sels biliaires grâce à la « Bile Salt Hydrolase » (**BSH**, EC 3.5.1.24), qui est aussi appelée cholylglycine hydrolase. Cette enzyme catalyse l'hydrolyse des sels biliaires conjugués avec la glycine ou la taurine en résidus d'acides aminés et en sels biliaires libres. La plupart des bactéries probiotiques proposées comme produits de santé naturels peuvent posséder cette activité. Selon, le règlement, il est essentiel de s'assurer que la déconjugaison dans l'intestin grêle n'est pas accrue et qu'aucun changement ne survient dans le gros intestin [71].

Enfin, les souches probiotiques doivent aussi être sélectionnées en fonction de leur capacité à tolérer les autres enzymes digestives libérées dans le milieu intestinal.

Les études effectuées *in vivo* consiste à mesurer la survie des probiotiques ingérés au niveau des selles émises. Cependant, si l'on s'intéresse aux effets des probiotiques au niveau de l'intestin grêle, il faut avoir recours à une méthode dite de « perfusion intestinale » : chez des volontaires sains, une sonde lestée est introduite par le nez et migre dans l'estomac, puis le long de l'intestin grêle jusqu'au cæcum. La pharmacocinétique et la survie du probiotique étudié sont alors comparées à celles d'un marqueur inerte ingéré en même temps que lui.

Les spores de *Bacillus stearothermophilus* sont souvent utilisées comme marqueurs de transit car elles ne se multiplient pas et ne sont pas détruites dans le tractus digestif. Après leur ingestion, elles sont éliminées dans les selles suivant une courbe exponentielle et deviennent indétectables en cinq à neuf jours. Ces méthodes sont limitées par la précision des techniques bactériologiques disponibles pour identifier et quantifier le probiotique étudié au sein des bactéries endogènes du microbiote. Le recours à des sondes spécifiques est souvent nécessaire. L'expression des résultats en pourcentage de survie par rapport à l'ingesta est

souvent utilisée car elle permet une comparaison facile de différents probiotiques. Cependant, c'est la concentration de probiotiques au site d'action qui est la plus importante. Les résultats de ces tests doivent par ailleurs être pris en compte pour définir le dosage minimal efficace de chaque souche probiotique [4,61].

II.3.2.2 Adhésion aux cellules intestinales et/ou au mucus

La capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale est l'un des critères de sélection les plus importants des probiotiques parce qu'elle est considérée comme une condition préalable à la colonisation et la croissance.

L'adhésion permet d'augmenter le temps de rétention des probiotiques dans l'intestin pour mieux résister aux mouvements péristaltiques intestinaux. Il est généralement admis que l'effet probiotique aura d'autant plus de chance d'être maximal que le microorganisme vivant séjournera longtemps dans le tube digestif [61].

Ainsi, selon plusieurs études pharmacocinétiques cliniques, il semble que la culture probiotique doit être continuellement ingérée pour qu'un effet probiotique exogène continu soit obtenu. Or, l'adhésion des probiotiques au tractus digestif est spécifique à la souche et plusieurs organismes probiotiques, selon les diverses méthodes utilisées, semblent aptes à démontrer de bonnes propriétés adhésives. Cependant, certaines études ont démontré que certaines souches actives, selon les modèles utilisés, ne détenaient pas toujours de bonnes propriétés adhésives [71].

Il est difficile d'étudier *in vivo* la capacité d'adhésion car cela implique d'effectuer des biopsies intestinales lors de coloscopies. Par conséquent, plusieurs méthodes *in vitro* ont été développées pour évaluer plus simplement les propriétés d'adhésion des probiotiques.

Ces tests comprennent en général trois étapes : l'incubation des cellules bactériennes avec le substrat d'adhésion pour leur permettre d'adhérer à la cible ; le lessivage des bactéries non adhérées ; et l'énumération des bactéries adhérées.

Le modèle le plus simple est basé sur l'immobilisation de mucine à la surface des puits d'une microplaque. Les mucines sont les composants majeurs du mucus et sont responsables

de ses propriétés viscoélastiques. La pellicule formée par ces glycoprotéines sur les parois des puits simule ainsi la couche de mucus protégeant l'épithélium intestinal. Premier contact entre les bactéries ingérées et la muqueuse de l'hôte, cette couche est considérée comme un site important pour l'adhésion et la colonisation.

Malgré la simplicité de mise en œuvre des tests utilisant les mucines commerciales, la culture de lignées cellulaires humaines d'origine intestinale reste l'approche la plus largement utilisées pour les tests d'adhésion, ces lignées simulant bien l'épithélium intestinal.Les types de cellules privilégiés sont les Caco-2 et les HT29, tous deux isolés d'adénocarcinomes du côlon humain [69].

Pour la numération des probiotiques adhérés sur ces lignées cellulaires, différentes méthodes sont possibles (comptage à l'aide d'un microscope optique ou en épifluorescence, par marquage radioactif ou avec des fluorochromes ou quantification par PCR en temps réel).

Par ailleurs, plusieurs effets bénéfiques des probiotiques semblent directement liés à la capacité d'adhésion. En effet, l'adhésion serait importante pour l'immunomodulation car les probiotiques adhérents sont en contact direct avec les cellules immunes épithéliales. De plus, l'adhésion des probiotiques permettrait de prévenir l'implantation de pathogènes sur les cellules épithéliales intestinales par des mécanismes de compétition [72].

II.3.2.3 Colonisation

La question de la colonisation intestinale par les probiotiques a longtemps fait l'objet de nombreux débats au sein de la communauté scientifique. Il est maintenant démontré que les probiotiques ne s'implantent pas, ils transitent dans le tube digestif jusque dans les selles, parfois sans avoir adhéré ou s'être multipliés.

La possibilité d'une colonisation durable de l'écosystème intestinal par un microorganisme probiotique – qui correspond au maintien à un niveau constant et au développement local de celui-ci sans qu'une ré-inoculation périodique ne soit nécessaire – est considérée comme conceptuellement impossible du fait d'un grand déséquilibre de force en faveur des microorganismes du microbiote autochtone, quantitativement plus abondants [71].

Les probiotiques colonisent donc temporairement le tractus digestif et font ainsi partie du microbiote allochtone. Leur persistance est plus ou moins longue, de deux à vingt jours en moyenne selon les souches sélectionnées. Les souches ayant une durée de persistance élevée sont à privilégier

Une consommation régulière de probiotiques semble donc indispensable pour obtenir un effet bénéfique persistant [71,73].

II.3.2.4 Aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé

La plupart des souches faisant l'objet d'études sont sélectionnées en laboratoire sur leurs aptitudes fonctionnelles, c'est-à-dire sur leur activité enzymatique, leur aptitude à moduler le système immunitaire ou leur activité antimicrobienne.

- Deux modèles cellulaires sont principalement utilisés pour la mesure des propriétés immunomodulatrices des bactéries probiotiques : les cellules mononucléaires de sang périphérique (PBMC) ou les lignées cellulaires d'adénocarcinome du côlon humain Caco-2 et HT-29.

Les cellules PBMC sont particulièrement intéressantes dans le cadre d'un screening car elles ne nécessitent pas de cultures et repiquages successifs et donnent une réponse facilement interprétable. Une corrélation entre les résultats obtenus *in vitro* avec des PBMC et ceux obtenus *in vivo* chez la souris a été mise en évidence. Néanmoins, si ces cellules constituent de bons modèles d'études, la réponse étudiée reste binaire et dépendante de l'état physiologique des cellules (individu prélevé, cycle de congélation-décongélation). La caractérisation doit donc être complétée, par une étude chez l'animal avant de passer à l'étude chez l'homme [74, 75,76].

Les lignées cellulaires Caco-2 et HT-29 nécessitent une induction par des molécules pro-inflammatoires et sont surtout utilisées pour observer le potentiel anti-inflammatoire des micro-organismes [77].

Les substances à effet bactéricide produites par les bactéries probiotiques sont variées et comprennent le peroxyde d'hydrogène, l'acide lactique, les acides organiques et les

bactériocines. Vu l'information restreinte sur les effets bactéricides d'une souche bactérienne, il est préférable d'effectuer les tests nécessaires afin de déterminer les effets d'une souche sur d'autres bactéries avant de mettre cette bactérie sur le marché en tant que probiotique. Il serait plus souhaitable, pour le futur, de mettre une fiche technique exhaustive énumérant les souches cibles de chaque bactériocine connue [4,61 ,78].

- De nombreux métabolites bactériens (acides organiques, acides gras, peroxyde d'hydrogène, diacétyles) peuvent avoir une action antibactérienne. Généralement, la caractérisation de cette activité est mesurée à travers l'inhibition de croissances de bactéries pathogènes (*Clostridium difficile, Escherichia coli, Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica)* [70,79].

- L'aptitude des probiotiques à produire des effets bénéfiques sur la santé demeure encore délicate à évaluer in vivo, notamment parce que les mécanismes moléculaires à l'origine des effets des probiotiques ne sont totalement élucidés. Il existe donc différents degrés de preuves à l'appui de la vérification ces effets bénéfiques. Dans un premier temps, des études *in vitro* efficaces doivent être conduites pour déterminer les effets bénéfiques potentiels des probiotiques sur la santé. Si les résultats sont convaincants, ils devront alors être confirmés par des essais cliniques randomisés chez l'Homme, en double aveugle contre placebo, menés sur des populations cibles. Ces essais permettant de juger l'efficacité du produit probiotique doivent être réalisés sur un nombre suffisants de sujets pour que les résultats puissent être statistiquement significatifs [3].

II. 3.3 Critères technologiques.

En plus des critères de sécurité et fonctionnels, plusieurs aspects technologiques doivent être pris en compte dans la sélection des souches probiotiques. En effet, les caractéristiques des souches ne doivent pas être altérées durant les procédés de production du probiotique.

Les souches probiotiques doivent rester stables lors de la conservation du produit et fournies en dosage approprié jusqu'à la date de péremption. A ce propos, des études doivent

être menées pour déterminer la date limite d'utilisation de chaque produit probiotique sans diminution ou perte de leurs propriétés bénéfiques [2].

II.4 Procédé de fabrication et d'emballage des probiotiques [80] :

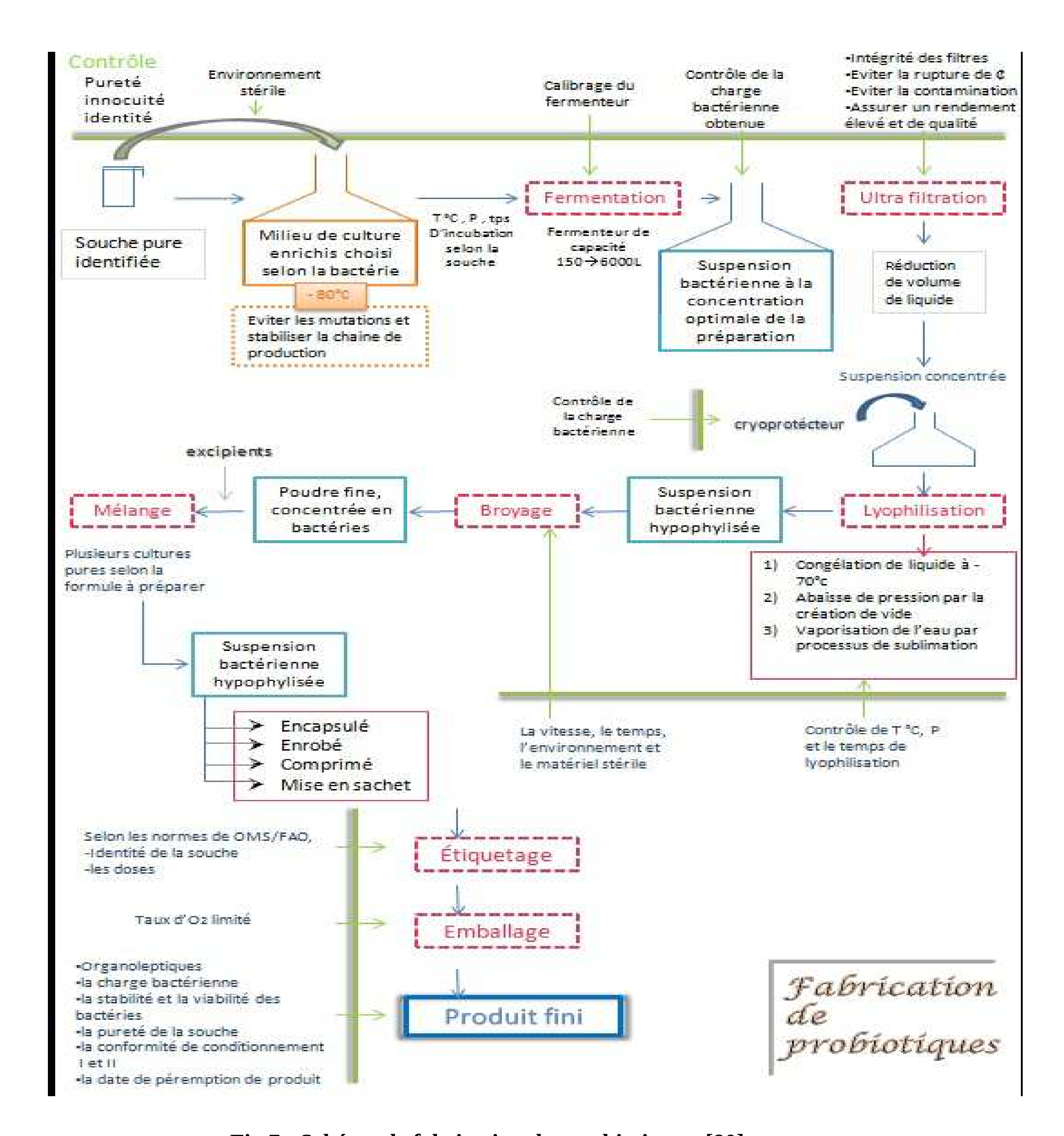


Fig 7 : Schéma de fabrication des probiotiques. [80]

III. CLASSIFICATION DES PROBIOTIQUES

Les probiotiques sont souvent des bactéries lactiques (lactobacilles et bifidobactéries) ou des levures introduites dans l'alimentation sous forme de produits lactés fermentés ou de suppléments alimentaires,

III.1. Les bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont utilisées depuis des siècles pour la conservation et la fabrication d'aliments, notamment des produits laitiers, bien avant que l'on ne connaisse leur existence en tant que telles.

Elles constituent un groupe hétérogène réunissant plusieurs genres caractérisés par leur capacité à fermenter les glucides en produisant de l'acide lactique. La fermentation est dite homolactique lorsque l'acide lactique est le seul métabolite formé ; elle est qualifiée hétérolactique lorsque d'autres composés (éthanol, dioxyde de carbone, acides organiques volatils) sont produits en plus de l'acide acétique. Selon le mode de fermentation obligatoire ou préférentielle, on parle de bactéries homofermentaires ou hétérofermentaires [81,82].

Les bactéries lactiques sont souvent associées à la nourriture puisqu'elles ont la capacité de préserver les aliments. En effet, la production d'acide lactique réduit la croissance d'autres microorganismes, réduisant à son tour les dommages pouvant être causés par une telle prolifération. Leur habitat naturel varie grandement, passant de la nourriture, aux plantes et à l'eau usée. Les bactéries lactiques colonisent aussi la cavité buccale et uro-génitale ainsi que le tractus gastro-intestinal des humains et des animaux [83,84,85].

Les bactéries lactiques incluent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*. Ce sont des bactéries à Gram positif, généralement immobiles, asporulées, anaérobies ou microaérophiles. Le pourcentage en bases guanine et cytosine (% GC) de leur ADN montre une hétérogénéité des espèces constituant ces genres. Selon leur morphologie, les bactéries lactiques peuvent être divisées en trois catégories : les lactobacilles, les coques et les bifidobactéries [83,86] .

III.1.1. Les lactobacilles

Les lactobacilles font partie du phylum des *Firmicutes,* de la classe des *Bacilli,* de l'ordre des *Lactobacillales* et de la famille des *Lactobacillaceae*. Ces bactéries ont une forme de bâtonnets qui sont souvent groupés en chaînettes [87 ,88].

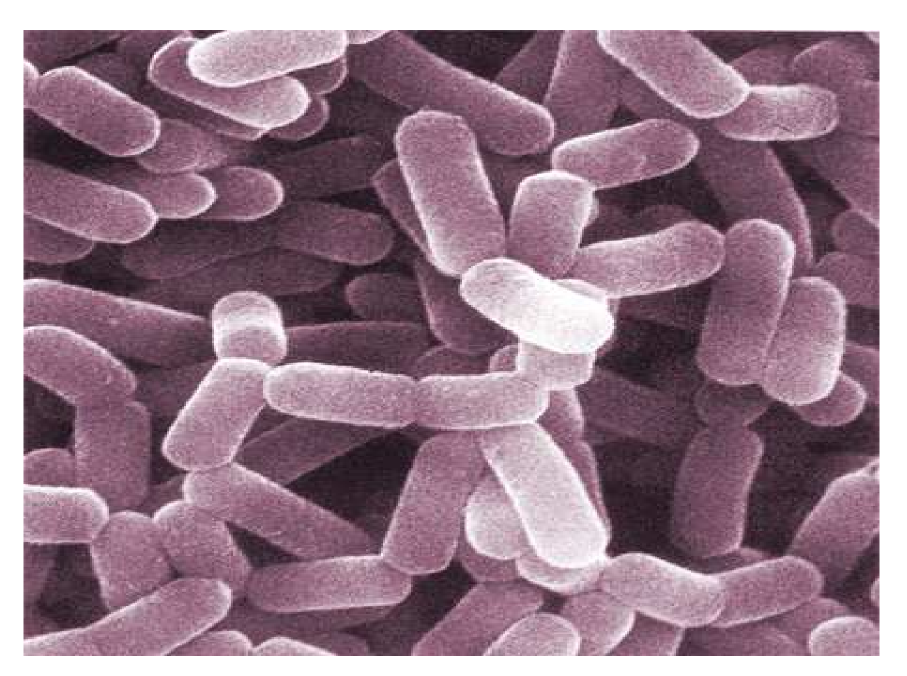


Fig 8 ***Lactobacillus casei* [83].**

Le genre *Lactobacillus* regroupe à ce jour plus de cent espèces, largement répandues dans les règnes humain, animal et végétal. Elles sont caractérisées par leur hétérogénéité : le % GC varie de 32 à 53 %. De par leur variété, elles sont présentes dans des milieux très différents (laits fermentés comme le kéfir, les végétaux fermentés comme la choucroute, l'ensilage ou le vin, les viandes fraîches ou fermentées, le tube digestif de l'homme et des animaux) [89,90].

Les lactobacilles sont les bactéries majoritairement utilisées comme probiotiques, en particulier *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillu casei* (figure 8) et *Lactobacillu rhamnosus*, car ces trois espèces offrent une bonne résistance à l'acidité gastrique et présentent une forte capacité d'adhérence aux cellules intestinales [91, 92].

III.1.2. Les coques

Les bactéries lactiques des genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus, Pediococcus* et *Leuconostoc* sont des coques sphériques ou ovoïdes, généralement groupés en paires, en chaînettes ou en tétrades.

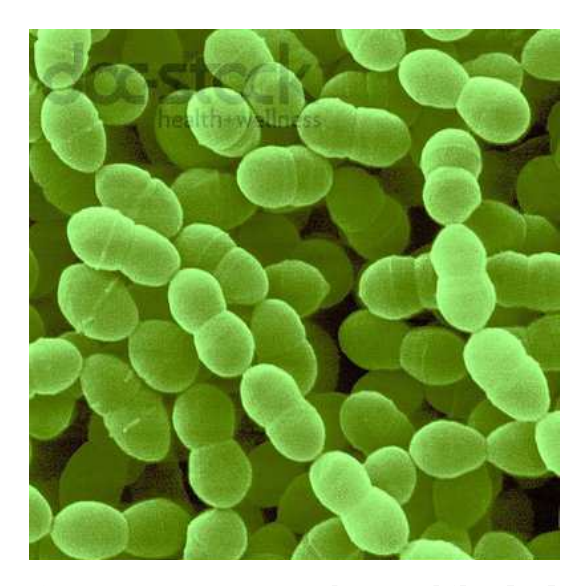


Fig 9 *Streptococcus thermophilus* [83].

Seuls les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et éventuellement les *Lactococcus* sont utilisés comme probiotiques. Ces trois genres appartiennent au phylum des *Firmicutes*, à la classe des *Bacilli*, à l'ordre des *Lactobacillales* et à la famille des *Streptococcaceae*.

Les streptocoques appartiennent en majorité au genre *Streptococcus*, qui comprend essentiellement des espèces d'origine humaine ou animale. Certaines sont pathogènes et ne sont donc pas utilisées comme probiotiques, mais d'autres sont saprophytes de la cavité orale ou de l'intestin de l'Homme. L'espèce *Streptococcus thermophilus* (figure9), largement présente dans le lait et les produits laitiers comme agent d'acidification, possède le statut GRAS (Generally Recognized As Safe) et est utilisée dans certains produits probiotiques.

Les espèces du genre *Enterococcus* se caractérisent par leur grande résistance aux facteurs environnementaux. Elles sont présentes notamment dans l'intestin de l'Homme et des animaux, les produits végétaux, le sol et les produits laitiers.

Les espèces *Enterococcus faecalis (*figure10) et *Enterococcus faecium,* anciennement désignées « streptocoques fécaux », sont toutes les deux utilisées comme probiotiques. Les espèces du genre *Lactococcus* ne possèdent aucun caractère pathogène. Elles sont largement présentes dans le lait et les produits laitiers, mais les produits végétaux constituent leur réservoir principal. Seule l'espèce *Lactococcus lactis (figure 10)* est utilisée pour ses effets probiotiques [83,90 ,93].



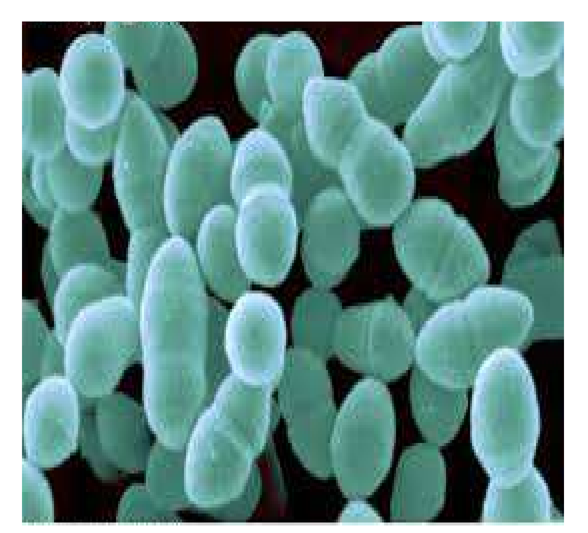


Fig 10 ***Enterococcus faecalis*** ***Lactococcus lactis***

III.1.3. Les bifidobactéries

Les premières bifidobactéries isolées et décrites aux débuts du 20ième siècle ont été observées par Henri Tissier en 1906. Il avait remarqué que les enfants nourris au lait maternel avaient une flore microbienne intestinale beaucoup plus riche en bactéries de forme Y et irrégulières, contrairement aux enfants nourris au biberon [94]. Tissier les nomma ainsi : *Bacillus bifidus*. Par la suite, le genre *Bifidobacterium* (figure 11) a été décrit en 1924 par Orla-Jensen lorsque *Bacillus bifidus* a été renommé comme *Bifidobacterium bifidus*. À ce moment-là, ce genre ne comportait qu'une seule espèce [95]. Actuellement, 30 espèces font

partie de ce genre; 10 sont de source humaine, 17 de source animale, 2 proviennent de l'eau usée et 1 provient du lait fermenté. Les bifidobactéries forment un genre dans la branche des Actinomycètes qui contiennent un génome ayant un haut taux de cytosine et de guanine (G + C) et qui sont gram+ [96,97].

Elles ont généralement un pH optimal de croissance autour de 6,5 à 7 et aucune croissance bactérienne n'est observée sous un pH de 4,5 à 5 et au-dessus de 8,0 à 8,5. Elles ont la forme irrégulière d'un V ou bien une morphologie bifide en forme de Y. Les souches de bifidobactéries de source humaine ont habituellement une température de croissance optimale de 36 à 38ºC et les souches de source animale, une température optimale de 41 à 43ºC. Ces organismes sont saccharolytiques et toutes les espèces ont la capacité de fermenter le glucose, le galactose et le fructose [97,98].

Les espèces *Bifidobacterium adolescentis, Bifidobacterium breve* et *Bifidobacterium longum* se trouvent dans l'intestin des enfants et des adultes.

Bifidobacterium longum fait partie des bifidobactéries qui sont reconnues pour leur potentiel probiotique. Il semble qu'elle ait un effet positif sur la muqueuse intestinale lorsque les patients souffrent de diarrhée suite à un traitement aux antibiotiques [99].

La souche *Bifidobacterium longum* R0175 s'est révélée avoir des effets bénéfiques sur les colites ulcéreuses chez l'enfant lorsqu'elle est consommée avec un prébiotique tel que l'inuline [100]. Une diminution de la douleur et des saignements a été observée suite à l'administration de 2 x 10^{10} UFC/comprimé à tous les jours pendant quelques semaines. Par ailleurs, il a déjà été démontré que l'addition de *Bifidobacterium longum* R0175 avec une supplémentation en fructooligosaccharides augmente le nombre de bifidobactéries dans le contenu du tractus gastro-intestinal chez le porcelet [101].

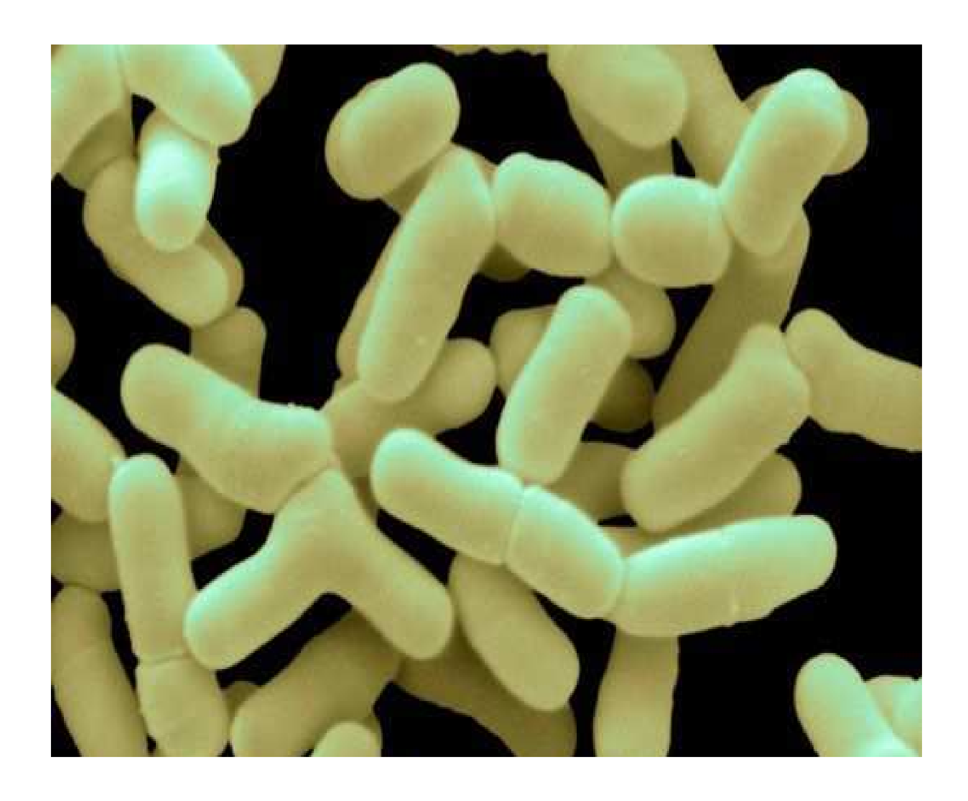


Fig 11 ***Bifidobacterium spp*** **[101].**

III.2. Les bactéries non lactiques

D'autres bactéries, dont le métabolisme est différent des précédentes, font également preuve d'intérêt en tant que probiotiques. Il s'agit notamment de la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 et de bactéries sporulées dont *Bacillus subtilis* et *Bifidobacterium cereus*.



Fig 12 ***Escherichia coli*** **Nissle 1917 [102].**

III.3. Les levures

Les levures, chez lesquels la forme unicellulaire prédomine, sont utilisées depuis des siècles par l'Homme en panification et pour la fermentation de boissons alcooliques. Depuis de nombreuses années, elles sont également utilisées comme additifs alimentaires chez les animaux pour améliorer les performances zootechniques et comme régulateur du microbiote intestinal chez l'Homme.

Les levures utilisées comme probiotiques sont des souches de *Saccharomyces cerevisiae*, et en particulier une souche bien déterminée dénommée *Saccharomyces boulardii* (figure 13)[103,104].

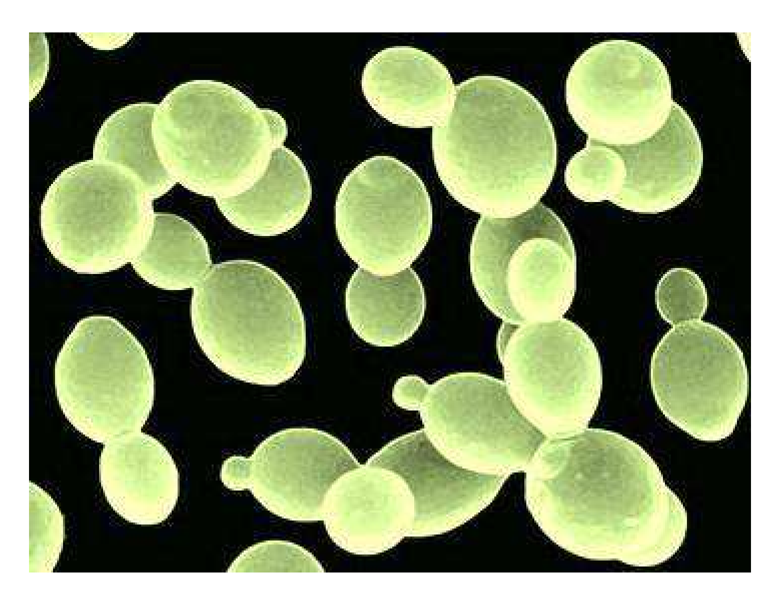


Fig 13 ***Saccharom*yces *boulardii* [103]**

L'histoire de *Saccharomyces boulardii* est singulière à bien des égards. Elle remonte au début des années 1920 lorsque le Docteur Henri Boulard, microbiologiste de formation, se rend en Indochine, accompagné de brasseurs français qui souhaite produire de la bière sur place. Les souches de *Saccharomyces cerevisiae* utilisées à l'époque comme levure de bière en France, avaient une température optimale de développement d'environ 4°C, donc totalement inadaptées au climat des tropiques. Il convenait dès lors de trouver une souche se développant à une température beaucoup plus élevée. Séjournant au Vietnam, le Docteur Boulard apprend qu'une population locale utilise une décoction d'écorces de litchis à des fins anti-diarrhéiques. L'analyse microbiologique de cette préparation a alors permis d'identifier une souche de *Saccharomyces* se développant à très haute température (37°C) pour une levure, soit celle du corps humain. De retour en France, le Docteur Boulard brevète sa découverte et lui associe son nom. Il la commercialise sous forme d'ampoules buvables sous le nom d'Ultra-levure®, comme médicament anti-diarrhéique (« ultra » parce que *Saccharomyces boulardii* à une température de croissance optimale « ultra-haute » par rapport aux souches utilisées en brasserie ou en boulangerie). Ce médicament est cédé dans les années 1950 à un industriel, François Vallet, qui s'associe à un pharmacien, Michel Hublot, pour

fonder le laboratoire Biocodex qui, depuis, diffuse le médicament dans plus de quatre-vingts pays. La maîtrise technologique du laboratoire permis, dès 1962, la lyophilisation du filtrat de *Saccharomyces boulardii*, assurant ainsi une stabilité du produit dans le temps [105,106,107].

Depuis les années 1970, de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur *Saccharomyces boulardii*. Ils ont permis à cette levure d'évoluer d'une observation clinique à la démonstration de ses multiples propriétés biologiques et de ses mécanismes d'action. Ceux ci mettent en jeu :

- Des effets trophiques, anti-sécrétoires et anti-inflammatoires sur la muqueuse intestinale ;
- Une stimulation du système immunitaire de l'hôte, notamment la stimulation de la production d'IgAs et la modulation de la signalisation cellulaire de l'hôte ;
- Des effets spécifiques sur les bactéries entéropathogènes, en particulier par son activité protéolytique et par l'inhibition de l'adhérence bactérienne aux cellules épithéliales.

En plus de ses effets, cette levure se caractérise par sa capacité de résistance à la température et au pH acide de l'estomac. Le concept de microorganisme probiotique s'applique ainsi parfaitement à *Saccharomyces boulardii* [108,109].

Tableau III : Principaux microorganismes utilisés comme probiotiques chez l'Homme [4]

Bactéries lactiques			Bactéries non lactique Et levure
Espèces de *Lactobacillus*	**Espèces de *Bifidobacterium***	**Autres**	
L. acidophilus	***B. adolescentis***	***Enterococcus faecium***	***Bacillus cereus***
L. brevis	***B. animalis***		***B. subtilis***
L. casei	***B. bifidum***		
L. crispatus	***B. breve***		
L. delbrueckii subsp. bulgaris	***B. infantis***	***E. faecalis***	
	B. lactis	***Streptococcus lactis***	***Escherichia coli Nissle 1917***
L. fermentum	***B. longum***		
L. gasseri			
L. helveticus			
L. johnsonii		***S. thermophilus***	***Saccharomyces boulardii***
L. lactis		***Lactococcus lactis***	***S. cerevisiae***
L. paracasei			
L. plantarum			
L. reuteri			
L. rhamnosus			
L. salivarius			

L : ***Lactobacillus*** ***B : Bifidobacterium*** ***S : Streptococcus*** ***S: Saccharomyces*** ***E: Enterococcus***

IV. MECANISME D'ACTION ET EFFETS BENEFIQUES DES PROBIOTIQUES:

La diversité des situations cliniques dans lesquelles une efficacité des probiotiques a été démontrée suggère qu'un mécanisme d'action unique est improbable, et qu'au contraire, ce sont de multiples mécanismes qui sont impliqués.

Les bactéries probiotiques ont le potentiel d'améliorer la santé gastro-intestinale de l'hôte et d'atténuer les symptômes de certaines maladies. Les effets santés des probiotiques peuvent être classés selon trois modes d'action généraux. D'abord, ils agissent sur les fonctions intestinales en modifiant l'activité enzymatique et la motricité intestinale. Ensuite, ils modulent le microbiote intestinal en influençant la production de certaines substances microbiennes (toxines), en faisant compétition avec les pathogènes ou en modifiant la physico-chimie de la lumière intestinale. Finalement, ils ont aussi le potentiel de moduler la réponse immunitaire de l'hôte, incluant l'immunité innée et adaptative. Ces modes d'action sont grandement impliqués dans la défense contre les infections, la prévention du cancer, la stabilisation et la reconstitution du microbiote intestinal. (Figure 14) [85,110].

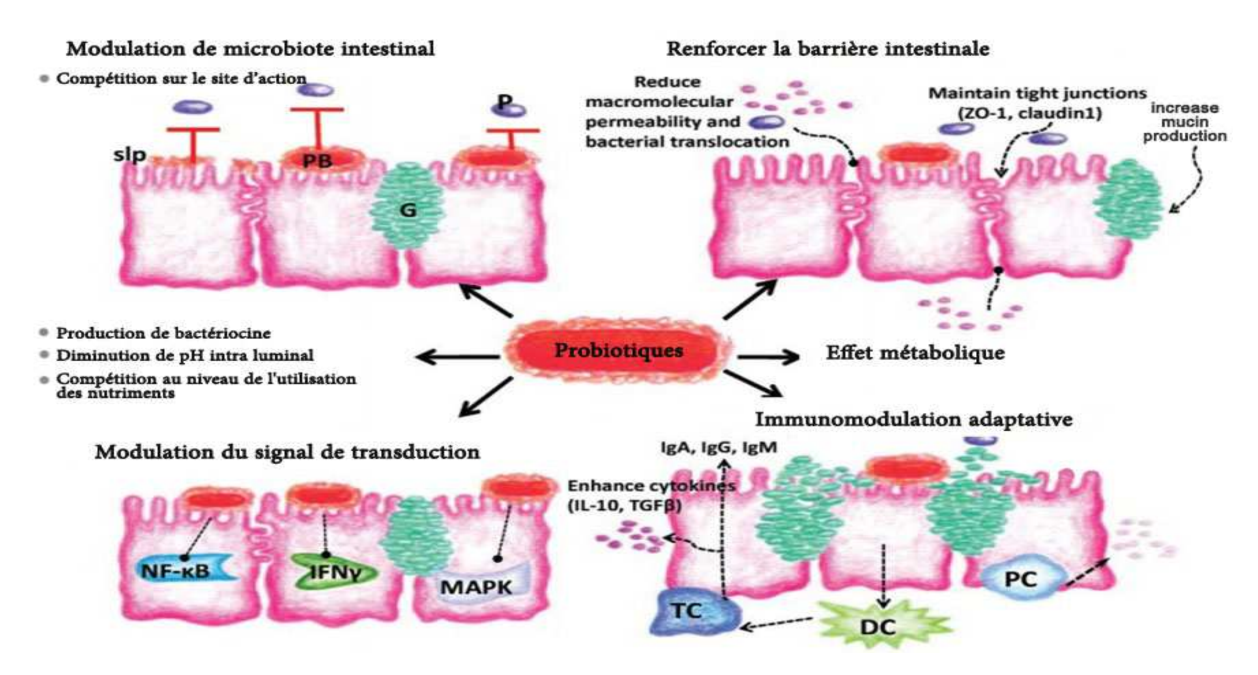


Fig 14 Résumé schématique des mécanismes d'action des probiotiques [110].

IV.1 Effets sur les fonctions intestinales

IV.1.1 Activité enzymatique :

Les probiotiques, en produisant et/ou en augmentant l'activité de nombreuses enzymes digestives, permettent d'améliorer significativement la digestion et l'absorption intestinales, notamment chez des sujets ayant un déficit enzymatique.

L'un des effets des bactéries lactiques qui a été le plus mis en avant et démontré chez l'homme est l'amélioration de l'intolérance au lactose.

Le lactose, présent exclusivement dans le lait et ses dérivés, est formé de glucose et de galactose reliés entre eux par une liaison β. Sa digestion nécessite une lactase, ou β-galactosidase, qui hydrolyse cette liaison et permet alors l'absorption des sucres simples libérés. Chez les personnes souffrant d'intolérance au lactose, un déclin de la production de cette enzyme est observé au-delà de la petite enfance. La deuxième cause d'intolérance (intolérance secondaire) est représentée par les maladies dont la conséquence est une réduction de la surface de digestion-absorption ou accélération de transit jéjunal [111,112].

Plusieurs études ont montés que la β-galactosidase des bactéries lactiques participait à la digestion du lactose dans l'intestin. En principe, le remplacement du lait par du yaourt conduit à une meilleure absorption et une meilleure tolérance chez les sujets présentant une intolérance au lactose. Il a été montré que les bactéries qui survivaient dans l'intestin gardaient une activité métabolique suffisante pour hydrolyser le lactose, et que celles dont la membrane est facilement lysée par les acides biliaires libéraient leur lactase dans l'intestin [113 ,114].

Dans le même ordre d'idées, un travail a montré que l'ingestion de *Saccharomyces cerevisiae*, qui est riche en saccharase, aidait à la digestion du saccharose et supprimait les signes cliniques d'intolérance chez les enfants ayant une carence congénitale en saccharaseisomaltase [115].

IV.1.2 Motricité intestinale et transit

Certaines souches probiotiques accélèrent le transit colique, total et/ou segmentaire. A ce sujet, les effets de l'ingestion de *Bifidobacterium animalis* DN- 173 010 ont été les mieux étudiés.

Ainsi, une étude menée chez des volontaires sains âgés de 21 à 42 ans, a montré que l'ingestion quotidienne de trois pots de yaourt contenant *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (10^8 UFC par gramme) pendant onze jours raccourcissait d'environ 20 % le temps de transit colique par rapport à une même période d'ingestion de yaourt sans supplémentation du probiotique.

Les mécanismes impliqués ne sont pas connus. Les probiotiques pourraient agir directement ou indirectement par l'intermédiaire des effets de leurs produits fermentaires sur l'activité motrice colique [113,116 ,117]

IV.2 Modulation du microbiote intestinal

Les bactéries probiotiques n'ont pas la capacité de coloniser de façon permanente le tractus gastro-intestinal. Par contre, la consommation sur une base régulière permet de modifier la microflore intestinale et d'atteindre un équilibre entre les mauvaises bactéries et les microorganismes bénéfiques.

L'administration des probiotiques provoque une augmentation des lactobacilles et des bifidobactéries, et une diminution des germes pathogènes en créant un environnement peu favorable à leur développement. Différentes propriétés antagonistes des probiotiques sont impliquées pour inhiber les microorganismes pathogènes :

- Production de substances antimicrobiennes, en particulier des bactériocines
- Acidification du contenu colique *via* la sécrétion d'acides organiques
- Compétition pour les sites d'adhérence
- Compétition pour les nutriments [118 ,119].

IV.2.1 Production de bactériocines

Les probiotiques sont capables d'exercer un effet antimicrobien direct en produisant des molécules inhibitrices bactéricides ou bactériostatiques. Il s'agit notamment des bactériocines.

Les bactériocines sont des molécules de nature protéique synthétisées par voie ribosomique possédant des propriétés antibiotiques. Il en existe différents types. Elles agissent principalement sur la membrane cellulaire des pathogènes : elles se fixent à certains récepteurs membranaires des bactéries, formant ainsi des pores qui rendent la membrane cytoplasmique perméable et qui mènent à la libération du contenu intracellulaire et donc la mort de la bactérie affectée. Puisqu'elles semblent agir sur la membrane cellulaire cytoplasmique, elles ont une activité dirigée essentiellement contre les bactéries Gram positives ; la membrane externe des bactéries Gram-négatives ne leur permettant pas d'atteindre la membrane interne. Les bactériocines ont un spectre d'action relativement étroit, l'activité bactéricide ou bactériostatique est essentiellement dirigée contre des espèces taxonomiquement proches de la souche productrice [116,120].

Les lactobacilles sont souvent associés à la production de bactériocines. Il a par exemple été démontré *in vivo* que *Lactobacillus salivarius* produit une bactériocine dirigée contre *Listeria monocytogenes*. La production de bactériocines par les souches de bifidobactéries est moins documentée [121].

IV.2.2 Diminution du pH intra-luminal intestinal

Les probiotiques, notamment les souches de lactobacilles, produisent des acides organiques tels que l'acétate, le lactate ou le propionate qui abaissent le pH local intraluminal colique. Grâce à cette propriété, les probiotiques peuvent exercer un effet antimicrobien contre les microorganismes pathogènes. En effet, l'acidification du milieu permet d'inhiber l'activité enzymatique des bactéries acidosensibles Gram-négatives et donc leur croissance. Par ce mécanisme, il a été démontré que les souches *Lactobacillus lactis, Lactobacillus casei* Shirota et *Lactobacillus acidophilus* YIT0070 réduisaient la croissance d'*Escherichia coli* O157:H7.

De plus, en abaissant le pH intestinal, les probiotiques limitent le microbiote de putréfaction du côlon descendant dont le développement est favorisé en milieu alcalin et qui génère des amines toxiques (putrescine et cadavérine notamment), de l'ammoniac et des indoles [122,123].

IV.2.3. Inhibition compétitive de l'adhésion des pathogènes

L'interaction des probiotiques avec l'épithélium intestinal est essentielle pour bloquer l'adhésion des pathogènes, en se fixant sur les mêmes sites récepteurs. Plusieurs souches de lactobacilles et de bifidobactéries sont en mesure de rivaliser avec des bactéries pathogènes.

Plusieurs études ayant démontré ce mécanisme d'action sont décrites dans la littérature. *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnossus* GG, *Lactobacillus delbrueckii*, *Saccharomyces cerevisiae* et certaines espèces d'*Enterococcus* possèdent tous la propriété d'adhérer fermement aux cellules de l'épithélium. Cette inhibition compétitive est proportionnelle à la concentration de probiotiques ajoutés [124].

Par ailleurs, des chercheurs ont étudié l'adhésion des souches *Lactobacillus casei* Shirota et *Lactobacillus rhamnosus* GG en présence de souches d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* sur des glycoprotéines de muqueuse intestinale humaine et sur des cellules Caco-2. Ils ont constaté que les lactobacilles étaient capables d'exclure et de déplacer les pathogènes étudiés de façon significative sur le mucus. Le degré de compétition était dépendant de chaque souche, probablement en raison de l'affinité respective des adhésines présentes à la surface des bactéries aux glycoprotéines du mucus [125].

IV.2.4. Compétition au niveau de l'utilisation des nutriments

L'inhibition de la croissance des pathogènes peut également s'effectuer par un processus de restriction des nutriments. Les probiotiques entrent en compétition avec les pathogènes en utilisant les mêmes substrats présents dans la lumière intestinale. La diminution des substrats disponibles rend l'environnement peu favorable à la croissance des pathogènes [126,127].

IV.3 Immunomodulation

Les organismes probiotiques produisent plusieurs composés qui peuvent influencer le système immunitaire de l'hôte comme des composantes de la paroi, l'ADN et différents métabolites. Tout comme ceux produits par les bactéries pathogènes, ces produits sont reconnus par le système immunitaire comme étant nuisibles ce qui engendre une réponse immune. Cependant, contrairement à la réponse provoquée par les pathogènes, la présence des probiotiques provoque l'activation de lymphocytes T et B, mais ne cause pas d'inflammation ou d'infiltration des neutrophiles. Des effets sur l'immunité innée et sur l'immunité adaptative ont été décrits à maintes reprises dans la littérature [128 ,129].

VI.3.1 Stimulation de l'immunité innée :

VI.3.1.1 Effets barrière :

La présence de l'épithélium a un rôle de barrière essentiel afin de séparer les micro-organismes présent dans la lumière intestinale de la muqueuse intestinale. L'effet barrière se compose également d'actions mécaniques induites par les mouvements péristaltiques de l'intestin et du côlon, d'actions chimiques (pH acide, enzymes et peptides anti-microbiens). Les probiotiques jouent un rôle essentiel dans la préservation de l'intégrité de la barrière intestinale en inhibant l'hyperperméabilité intestinale et en induisant la production de mucus et des peptides anti-microbiens [130].

- **Préservation de l'intégrité de la barrière intestinale**

Plusieurs souches probiotiques agissent favorablement sur l'intégrité de la barrière intestinale, d'une part, en augmentant la résistance électrique transépithéliale par le maintien structural des protéines du cytosquelette et des jonctions serrées intercellulaires, et d'autre part, en inhibant l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium provoquée par le stress, les infections ou la présence de cytokines pro-inflammatoires, comme le TNF-α ou l'IFN-γ .
Par exemple, *in vitro*, dans les lignées cellulaires HT-29 et Caco-2, les souches

Streptococcus thermophilus ATCC19258 et *Lactobacillus acidophilus* ATCC4356 augmentent la résistance électrique transépithéliale et bloquent la sécrétion de chlore induite par *Escherichia coli* entéropathogène [128 ,131] .

➢ **Stimulation la production de mucus**

Certains probiotiques peuvent agir sur la sécrétion de mucus indispensable à la fonction de barrière. Pour ce faire, ils stimuleraient l'expression des ARN messagers des mucines (MUC).

Le mucus sécrété par les cellules mucipares de l'épithélium intestinal réduit grandement la capacité des microorganismes ou des pathogènes de pénétrer et de se lier aux récepteur cellulaires de l'hôte. En effet, l'augmentation de cette couche de mucus crée une barrière plus épaisse entre la lumière intestinale et la couche de cellules épithéliales, ce qui empêche l'adhésion des pathogènes entériques. Plusieurs espèces probiotiques de *Lactobacillus* augmentent la production de certaines mucines lorsque ces souches sont mises en contact avec des lignées épithéliales intestinales humaines (HT-29 et Caco-2) [131,132,133].

➢ **Stimulation des défensines**

En plus de la sécrétion de bactériocines qui agissent directement sur les bactéries pathogènes, certains probiotiques favorisent l'activité des défensines en agissant soit sur leur synthèse, soit sur leur activation.

Les défensines sont des peptides antimicrobiens sécrétées par l'épithélium intestinal, elles sont essentielles à la protection de l'épithélium intestinal contre divers agents, dont les toxines bactériennes, les produits chimiques et les médicaments. Elles jouent également un rôle clé dans le processus de réparation après la survenue d'une lésion de l'épithélium intestinal.

Les effets associés aux probiotiques sur la production par l'hôte de ces peptides antimicrobiens ont surtout été démontrés *in vitro* en utilisant des cellules épithéliales humaines. Il fut montré que l'expression et/ou la sécrétion de β-défensine 2 est significativement augmentée dans des cellules Caco-2 lorsqu'elles sont stimulées avec *Escherichia coli* Nissle 1917 ou avec différentes espèces de *Lactobacillus* [134,135].

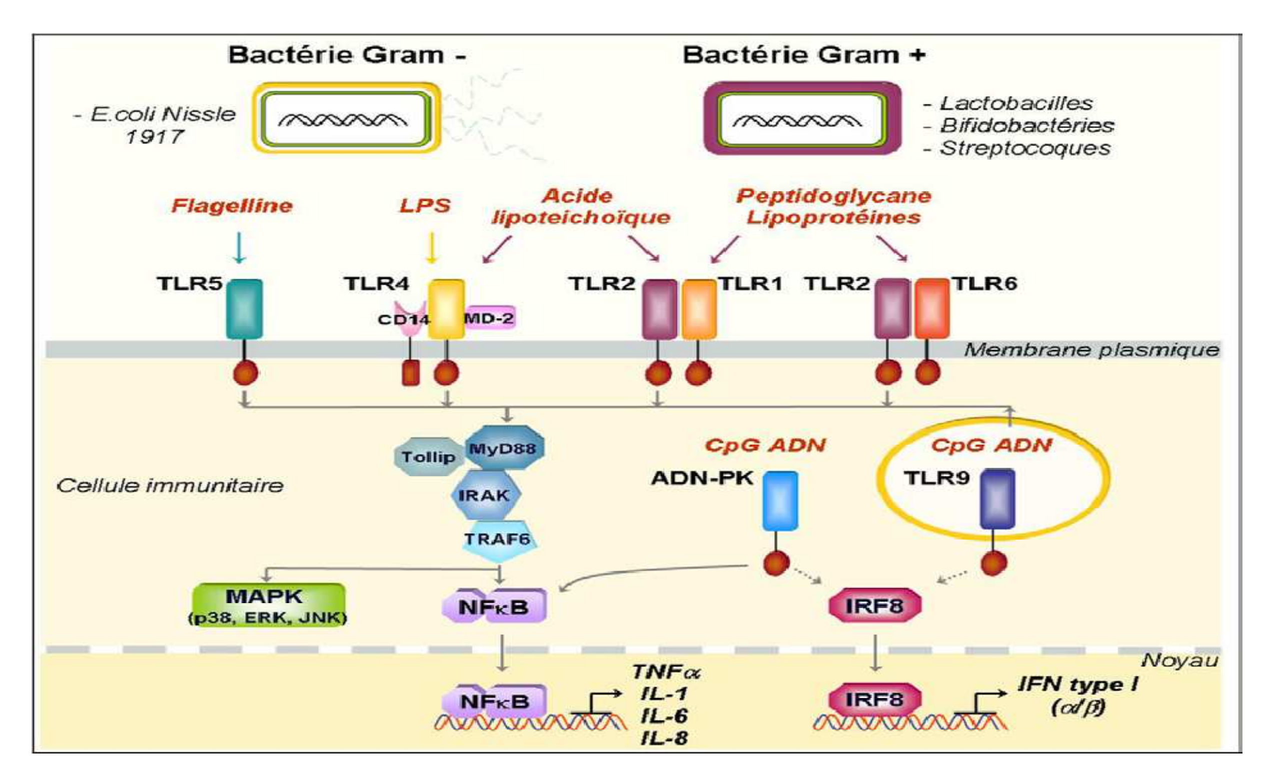
IV.3.1.2 Effet cellulaire :

L'immunité innée est généralement mesurée par le relargage de cytokines, la phagocytose ou l'activation NK (Natural Killer) sous l'effet stimulant des bactéries [136]. Certaines souches probiotiques peuvent engendrer une réponse anti-inflammatoire en inhibant la translocation nucléaire de facteurs de transcription de cytokines pro-inflammatoires tels que NF-κB et l'induction de la sécrétion d'IL-10. NF-κB est un facteur de transcription responsable de l'activation de plusieurs gènes, dont ceux codant pour des cytokines pro-inflammatoires (figure 15).

→ Les probiotiques peuvent agir sur cette voie de signalisation par divers mécanismes, soit :

- en bloquant la dégradation de l'inhibiteur de κB ;
- en inhibant les fonctions des protéasomes ;
- en régulant la migration des protéines du cytoplasme vers le noyau [137 ,138].

L'ADN probiotique peut également interagir avec le système immunitaire de l'hôte *via* le récepteur TLR-9 et supprimer ainsi la réponse inflammatoire induit par de l'ADN pathogène [139].



- TLRs :Toll-like receptor : récepteurs membranaire
- Tollip, MyD88, IRAK, TRAF6 : série de protéines cytoplasmiques responsables de la transmission de message du récepteur membranaire au noyau de la cellule.
- NF-κB : facteur de transcription responsable d'activation de gène codant pour des cytokines pro-inflammatoires.
- TNFα, IL-1, IL-6, IL-8 : cytokines pro-inflammatoires

Fig 15 la voie de la translocation nucléaire de facteurs de transcription de cytokines pro-inflammatoires.

La stimulation d'une réponse immunitaire innée s'effectue par la reconnaissance de molécules constantes associées aux pathogènes (PAMPs en anglais, qui sont aussi communes aux bactéries commensales ou probiotiques) par des récepteurs spécifiques TLRs exprimés à la surface des macrophages, des polynucléaires neutrophiles voire des cellules épithéliales. Les domaines intracellulaires des TLRs recrutent une série de protéines adaptatrices conduisant à l'activation de facteurs de transcription pro-inflammatoires (NF-kB).Les effets

inhibiteurs des probiotiques peuvent être dus à la bactérie vivante ou encore à son ADN qui est reconnu par les récepteurs des cellules de l'épithélium [137].

Il existe une dernière forme d'interaction avec le système immunitaire mettant en cause des molécules sécrétées par la bactérie elle-même et possédant des effets anti-inflammatoires.

La composition des acides lipoteichoïques, en particulier leur faible teneur en D-alanine, pourrait être responsable de la capacité anti-inflammatoire, via la stimulation de la sécrétion d'IL-10. D'autres composés présents dans les surnageants bactériens et possédant une activité anti-inflammatoire sont encore de nature inconnue. Certains métabolites bactériens tels que le monoxyde d'azote (NO) et le butyrate sont capables d'exercer un effet modérateur sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires dans des modèles expérimentaux de colites (figure 16) [140].

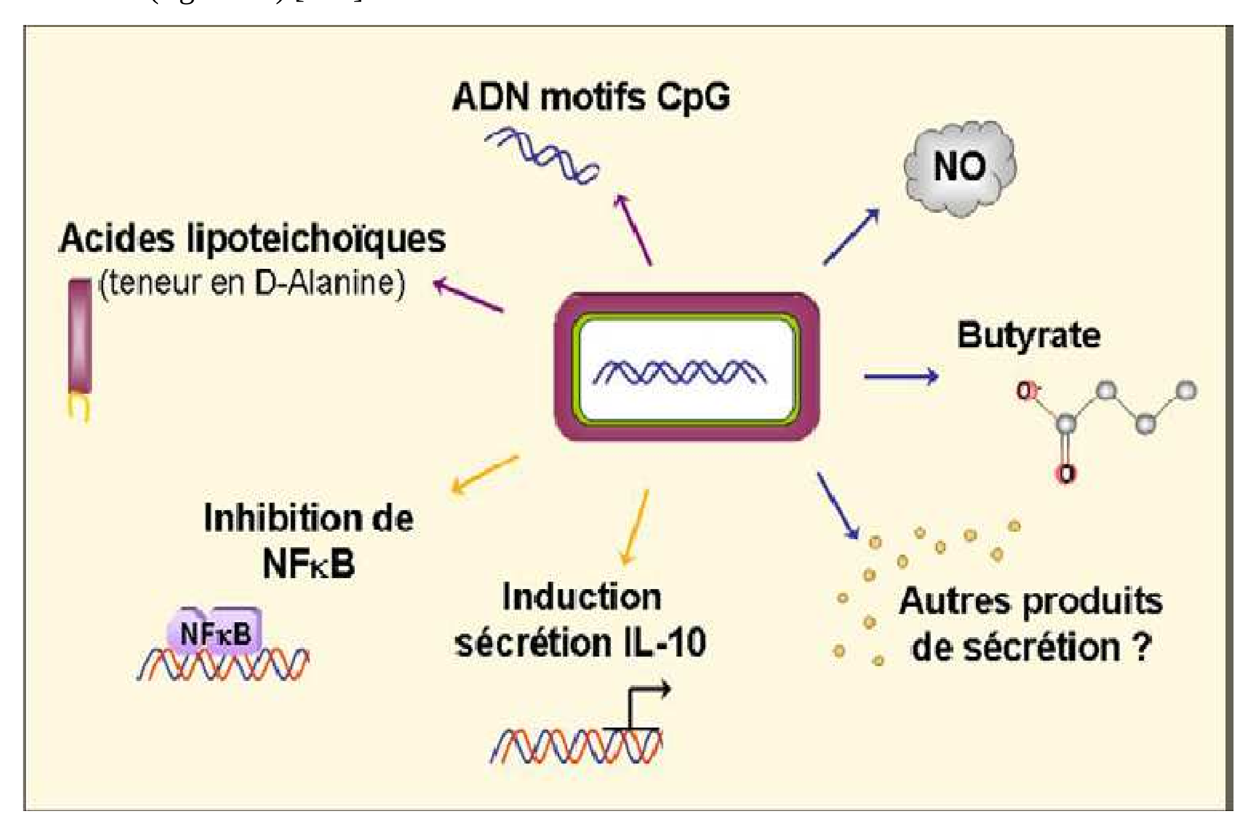


Fig 16 Composés et métabolites bactériens potentiellement impliqués dans l'effet anti-inflammatoire de probiotiques [141].

IV.3.2 Stimulation de l’immunité adaptative

Plusieurs études ont montré que les probiotiques agissent sur la maturation des cellules dendritiques CD et par conséquent sur l’activation des lymphocytes T naïves. Les probiotiques peuvent moduler l’expression des molécules de surface et des cytokines pro-inflammatoires produites par les cellules dendritiques. Les probiotiques induisent une réponse de tolérance caractérisée par l’expression de cytokines comme l’IL-10 et le TGF-β.

En présence des antigènes provenant de probiotiques, les lymphocytes T CD4+ se différencient en **cellules Treg** qui produisent de l’**IL-10** et/ou du **TGF-β**. Ces deux cytokines sont dites suppressives ou anti-inflammatoires, car elles génèrent la tolérance face aux bactéries commensales et aux antigènes alimentaires. De plus, ces cytokines provoquent, chez les lymphocytes B matures, des réarrangements génétiques dans les loci de l’immunoglobuline qui mènent à la production d’IgA. Ce type d’anticorps, produit en grande quantité dans l’intestin, a pour fonction de lier l’antigène avant que celui-ci n’adhère à la muqueuse intestinale [142 ,143].

Lorsque des antigènes provenant de bactéries pathogènes sont détectés, une inflammation locale est induite par les cellules épithéliales et les cellules présentatrices d’antigènes (CPA). La production de cytokines et de chimiokines attire des CPA et d’autres types de cellules immunitaires au site d’infection. Ces cellules captent les antigènes, se différencient, puis migrent vers les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques. En fonction du type de pathogènes rencontré et de l’état d’activation des CPA, ces dernières produiront diverses cytokines. Cet environnement influencera les cellules T CD4+ naïves à se différencier en Th1 ou Th2 pour ainsi induire une réponse immunitaire efficace contre le microorganisme envahisseur (figure 17) [144,145,146]

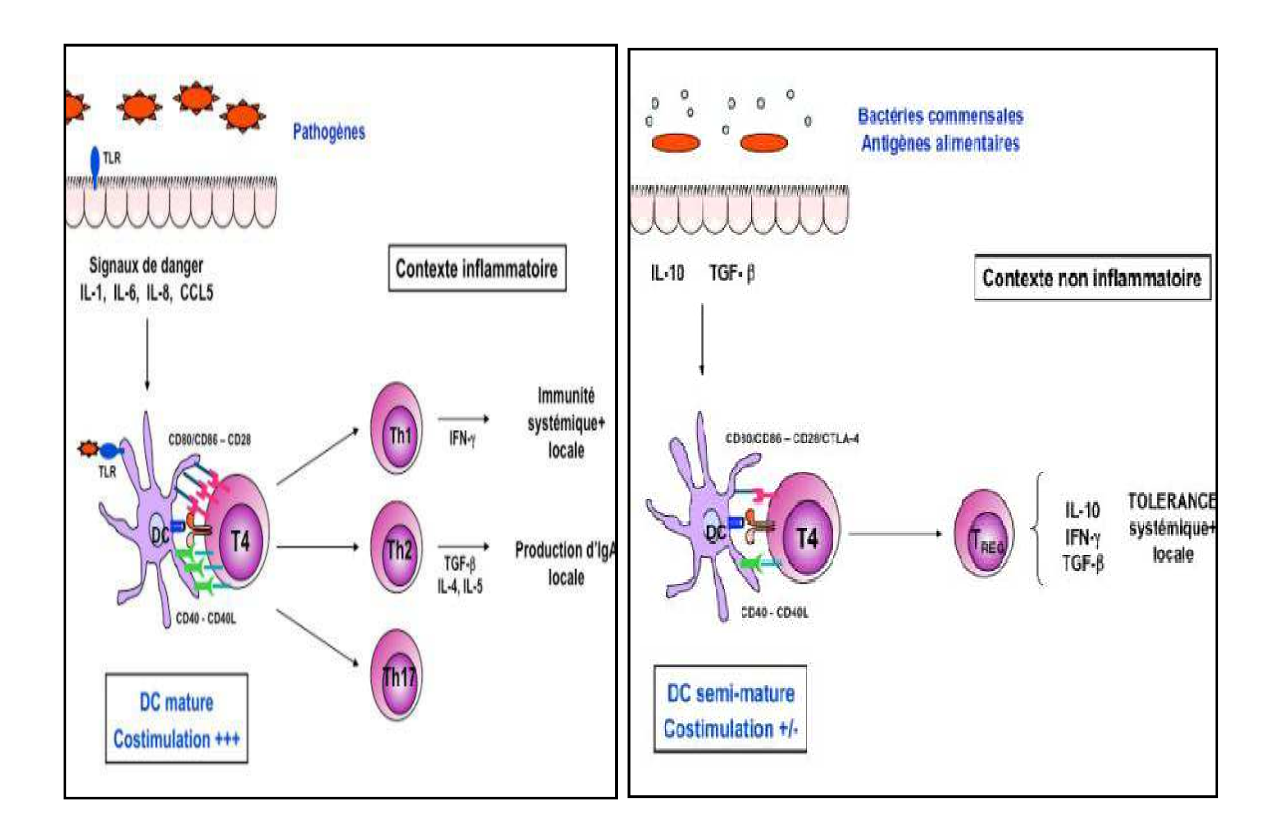


Fig 17 La réponse immunitaire contre un pathogène et la tolérance vis-à-vis des bactéries commensales, probiotiques ou d'antigènes alimentaires [147].

Chez l'Homme, la plupart des études concernant l'effet des probiotiques sur l'immunité adaptative sont pédiatriques. Des études menées au cours d'épisodes de diarrhées à rotavirus chez les enfants ont montré que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG induisait une augmentation de la sécrétion d'IgA anti-rotavirus. Chez l'enfant également, lors de vaccinations orales contre le rotavirus, une supplémentation en *Lactobacillus rhamnosus* GG conduisait à une réponse IgM anti-rotavirus plus élevée que chez les témoins non supplémentés. Par ailleurs, dans une étude menée chez des enfants sains, l'administration d'un produit fermenté contenant des bifidobactéries entraînait une augmentation significative des IgA fécales totales [148,149].

Chez des volontaires sains adultes, l'ingestion de lait fermenté par *Lactobacillus johnsonii* LA1 et de bifidobactéries pendant vingt-huit jours, jointe à un stimulus infectieux (*Salmonella typhi* atténuée) a conduit à une augmentation de la concentration des IgA sériques spécifiques de *Salmonella* quatre fois plus élevée que celle observée chez des sujets ne recevant pas de lait fermenté, mais n'a induit qu'une faible augmentation des IgA totales sériques et aucune modifications des autres Ig [150].

Dans l'ensemble, ces résultats indiquent un renforcement par certains probiotiques de l'immunité sécrétoire IgA au niveau de la muqueuse intestinale vis-à-vis de pathogènes viraux ou bactériens. Cependant, le nombre d'études reste restreint, surtout chez l'adulte. De plus, la corrélation existant entre les taux plus élevés d'IgA sécrétoires et la prévention des infections reste controversée.

IV.3.3 Les effets des probiotiques dans les allergies :

La composition de la flore intestinale joue un rôle déterminant dans l'induction de la tolérance. Les souches probiotiques peuvent donc participer à la restauration de la flore bactérienne, et à la tolérance vis-à-vis de certains allergènes [151].

Les souches probiotiques modulent les réponses immunitaires aux antigènes alimentaires au cours du processus de l'inflammation allergique à plusieurs niveaux [152,153] :

- Renforcement de la réponse IgA
- Normalisation de la perméabilité intestinale
- Diminution de la translocation bactérienne
- Dégradation des antigènes alimentaires
- Modulation de la sécrétion de cytokines aboutissant à la réduction d'IgE et une diminution de l'inflammation
- Augmentation de l'activité phagocytaire sanguine

V. INTERETS THERAPEUTIQUES DES PROBIOTIQUES :

V.1 Applications thérapeutiques dans les pathologies digestives :

Le microbiote intestinal dirige l'état de santé de l'hôte. La composition du microbiote intestinal diffère selon les pathologies. C'est cette différence de composition qui peut aboutir aux simples symptômes d'inconfort digestifs, aux troubles fonctionnels intestinaux (TFI), voire aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et aux cancers.

V.1.1. DIARRHEES

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la diarrhée est définie comme l'émission d'au moins trois selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormale pour l'individu. Selon sa durée, elle est considérée comme aiguë lorsqu'elle dure moins de quatorze jours, persistante entre quatorze et vingt-huit jours et chronique au-delà.

La diarrhée aiguë est généralement le symptôme d'une infection gastro-intestinale, qui peut être due à divers microorganismes (bactéries, virus ou parasites). Elle peut aussi avoir une origine médicamenteuse et est notamment souvent associée à la prise d'antibiotiques [154,155].

La réhydration orale est le traitement essentiel de toute diarrhée aiguë. Elle doit être débutée le plus tôt possible et maintenue tant que les diarrhées persistent.

Les traitements médicamenteux ayant pour but de réduire le nombre de selles peuvent être utilisés selon la sévérité et la cause de la diarrhée. On distingue :

- Les anti-diarrhéiques
- Les antiseptiques intestinaux
- Les pansements digestifs
- Les antibiotiques, notamment les fluoroquinolones, l'azithromycine, la colistine
- Les antiparasitaires [156 ,157].

En plus de cet arsenal thérapeutique, différents probiotiques ont montré un effet préventif ou curatif sur des diarrhées de différentes étiologies. Ils permettent de rétablir

l'équilibre du microbiote intestinal qui est altéré lors des épisodes diarrhéiques. L'Ultralevure ® est notamment un médicament probiotique reconnu pour son intérêt dans le traitement de la diarrhée, mais de nombreuses autres souches montrent une efficacité attestée par plusieurs études [158 ,159].

V.1.1.1. Diarrhée aiguë infectieuse

La diarrhée aiguë d'origine infectieuse, ou gastro-entérite, est une affection très fréquente et constitue un vrai problème de santé publique.

L'infection peut être d'origine bactérienne, virale ou parasitaire et se transmet généralement de façon interhumaine par voie manuportée ou par consommation d'eau ou d'aliments contaminés.

Des modifications de l'équilibre de la flore commensale colique ont été mises en évidence au cours des diarrhées infectieuses. Ces modifications globales semblent univoques quel que soit l'agent pathogène incriminé : une augmentation des taux de bactéries aérobies et une diminution concomitante des taux de bactéries anaérobies (en particulier *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Bacteroides*) [160 ,161] .

Intérêt des probiotiques dans les diarrhées aiguës infectieuses :

Les probiotiques ont une place majeure dans l'accompagnement des traitements contre les gastro-entérites infectieux. Ils vont permettre de restaurer les propriétés de la flore intestinale, d'éviter la colonisation de germes pathogènes grâce à leur effet barrière.

a) Effet curatif

L'efficacité de *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei* DN-114 001, et *Saccharomyces cerevisiae* a été prouvé dans la réduction de la sévérité et de la durée des diarrhées infectieuses aiguës chez l'enfant [162 ,163,164].

De nombreux essais randomisés contrôlés en double aveugle portant essentiellement chez des nourrissons et enfants de moins de cinq ans ont démontré que plusieurs probiotiques

raccourcissaient significativement la durée et l'intensité des diarrhées aiguës infectieuses, notamment à rotavirus .Les essais cliniques sont les suivants :

- Guandalini S et al en 2000 [165]
- Van Niel CW 2002 en Pediatrics [166]
- Huang JS en 2002 [167]
- Allen SJ en 2004 [168]
- Szajewska H et al en 2007 [169]
- Canani et al en 2007 [170]
- Mouton en 2007 [151]
- Basu ,2009 [171]
- Cochrane D, 2010 [155]

Toutes ces études démontraient une efficacité dans le traitement des diarrhées infectieuses aqueuses et surtout celle à rotavirus avec une diminution significative mais modeste de la durée de la diarrhée d'environ un jour, la réduction dépend de la souche et la dose administrée (une meilleur réduction pour une dose > 10^{10}-10^{11} UFC/j). La durée d'hospitalisation, la durée des vomissements et le nombre de selles par jour ne sont pas significativement diminués au cours des diarrhées aiguës de l'enfant. L'effet des probiotiques paraît limité en cas de diarrhée persistante ou de diarrhées invasives. Chez l'adulte, quelles que soient les conditions de survenue de la diarrhée, les effets ne sont pas probants.

b) Effet préventif

Des essais randomisés contrôlés récents ont montré un effet protecteur préventif de certains probiotiques sur le risque de diarrhées infectieuses.

- un des essais réalisés chez des enfants en crèche en bonne santé, avec pour objectif la prévention des gastro-entérites, notamment virales et hivernales. Deux essais cliniques ont été effectués chez des enfants du Val-de-Marne fréquentant des crèches et recevant pendant six semaines soit un produit contrôle, soit un lait fermenté contenant *Lactobacillus casei* DN 144001 (Actimel®). Dans le premier travail qui incluait deux cent quatre-vingt-sept enfants

âgés de six à trente-six mois, le nombre de gastroentérites n'était pas modifié (23,4 % *versus* 26,6 % sur six mois) mais leur sévérité était diminuée dans le groupe recevant le probiotique. Dans le deuxième travail qui incluait neuf cent vingt-huit nourrissons âgés de six à vingt-quatre mois, il a été observé une diminution significative de la fréquence des diarrhées infectieuses dans le groupe recevant le probiotique (15,9 % *versus* 22 %).

Le mécanisme de l'effet préventif des probiotiques n'est pas connu et les études à ce jour sont encore insuffisantes. Mais ces travaux ont, compte tenu de la fréquence de la pathologie, un grand intérêt de santé publique et méritent d'être poursuivis [164,165].

V.1.1.2 Diarrhée de voyageur :

La diarrhée du voyageur, ou «turista », est classiquement définie par la survenue brutale, au cours du séjour ou dans les sept à dix jours suivant le retour, d'au moins trois selles non moulées par jour, accompagnée de symptômes tels que des douleurs abdominales, des nausées et/ou des vomissements et de la fièvre. Le plus souvent il s'agit d'un évènement bénin, spontanément résolutif en un à trois jours, mais particulièrement inconfortable et désagréable en voyage. Dans les cas de diarrhées du voyageur, plusieurs agents infectieux peuvent être en cause. Toutefois, l'origine est bactérienne dans 50 à 80 % avec des germes incriminés tel que *Escherichia coli*. La contamination est de type féco-oral ; les deux principaux vecteurs étant l'alimentation et l'eau de boisson [172].

Intérêt des probiotiques dans les diarrhées des voyageurs :

Seules quelques études ont été réalisées dans le cadre du traitement curatif de la diarrhée du voyageur par des probiotiques et ceux-ci n'ont pas montré d'efficacité notable dans ce cas. En revanche, différents probiotiques ont démontré un réel intérêt en prévention de la diarrhée du voyageur.

- Le meilleur résultat a été obtenu avec un mélange de probiotiques par l'équipe de Black sur des touristes danois en Egypte. L'administration de *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus, Saccharomyces thermophilus* et de bifidobactéries a permis une

réduction des diarrhées significative en passant de 43% contre 71% sans supplémentation [173].

- En s'appuyant sur 12 études cliniques, la méta-analyse la plus récente sur l'utilisation prophylactique des probiotiques parvient à la conclusion que des doses quotidiennes d'au moins 10 milliards UFC de *Saccharomyces boulardii* ou d'un mélange de *Lactobacillus, rhamnosus GG* et *Bifibobacterium bifidus*, offrent une protection contre la diarrhée de voyageur [174].
- Une autre méta-analyse incluant douze études ayant testé l'efficacité des probiotiques dans la prévention de la diarrhée du voyageur montrent que 85 % des diarrhées du voyageur ont été empêchées par la prise de probiotiques [175].

Certains probiotiques peuvent donc être utilisés pour prévenir la diarrhée du voyageur. Leur administration doit débuter quelques jours avant le départ, se poursuivre tout le long du séjour et continuer quelques jours après le retour. Mais plusieurs facteurs peuvent influencer l'efficacité des probiotiques, notamment la destination de voyage, des mauvaises conditions de stockage [176].

V.1.1.3 Diarrhée associée aux antibiotiques

La diarrhée est un effet indésirable fréquent de l'antibiothérapie : on parle de diarrhée associée aux antibiotiques (DAA). Elle survient généralement au cours du traitement antibiotique et conduit parfois les malades à interrompre leur traitement, mais peut aussi avoir lieu plusieurs jours après l'arrêt des antibiotiques [177].

La prise d'un antibiotique entraîne une modification de la composition de la flore responsable de la perte de l'effet barrière. Le métabolisme bactérien se retrouve lui aussi modifié, provoquant une baisse des activités hydrolytiques et de la fermentation de la flore. En effet la baisse d'activité fermentaire engendre à son tour une diminution de la production d'acide gras à chaine courte (AGCC) et une augmentation de la quantité de glucides non absorbés susceptibles d'induire, d'une part, une diarrhée dite « osmotique » et, d'autre part, une baisse de l'absorption de l'eau, du sodium et du potassium normalement stimulée par les

AGCC. De plus, on peut observer une diminution de la conversion des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires, responsable alors d'une diarrhée de type sécrétoire par effet direct des acides biliaires primaires sur la muqueuse colique [176,178].

De manière générale, le microbiote redevient équilibré peu de temps après l'arrêt de l'antibiothérapie, ce qui suggère que les microorganismes responsables de l'effet de barrière ne sont que transitoirement éradiquées, ou plutôt que leur multiplication est seulement inhibée durant le traitement antibiotique (figure 18) [179,180].

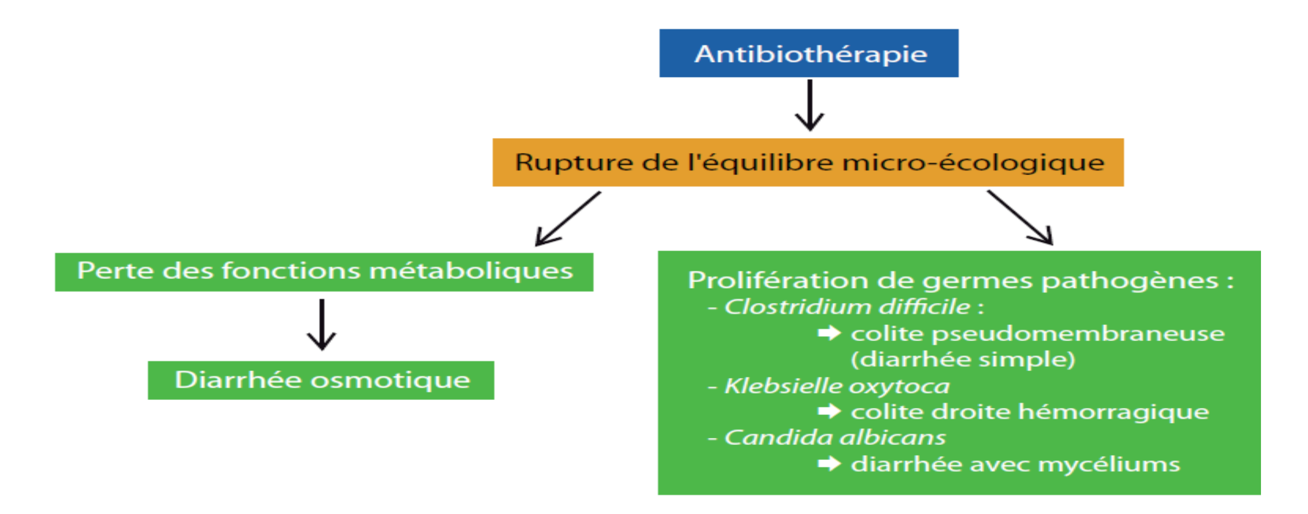


Fig 18 Impact de l'antibiothérapie sur la flore intestinale et les diarrhées associées [181].

Intérêt des probiotiques dans les diarrhées associées aux antibiotiques :

Parmi les probiotiques évalués dans les DAA, *Saccharomyces boulardii* a été le mieux étudié. L'intérêt essentiel de cette levure réside dans le fait qu'elle est génétiquement résistante aux antibiotiques, alors que les probiotiques bactériens sont, en règle générale, très sensibles à ces mêmes antibiotiques. Ainsi, il est préférable de différer la prise de probiotiques bactériens d'au moins deux heures par rapport à celle des antibiotiques, alors que l'administration de *Saccharomyces boulardii* peut avoir lieu en même temps que celle des antibiotiques.

- Une méta-analyse indiquait que le risque de diarrhée associé à la prise d'antibiotiques pouvait être réduit par la prise concomitante de probiotiques. Trente-et-une études ont été incluses dans cette méta-analyse avec plus de 3000 patients. Il apparaît que les probiotiques diminuent le risque de diarrhées associées aux antibiotiques (57%) et de diarrhée provoquée par le *Clostridium difficile (41%)*. Parmi les espèces étudiées, seules *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG* ont eu des effets significatifs dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques [182,183,184].

- Une étude a évalué une préparation (Lactinex®) contenant *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus bulgaris* contre un placebo chez des malades soumis à des traitements antibiotiques divers. La fréquence de survenue d'une diarrhée était identique dans les deux groupes. En revanche, en ne retenant que les diarrhées liées à la prise d'amoxicilline, aucun des patients ayant reçu le mélange de lactobacilles n'a développé de diarrhée, contre 14 % des sujets sous placebo [176,185].

- Une étude a évalué l'efficacité de *Saccharomyces boulardii* (250 mg deux fois par jour) administrée au cours d'une antibiothérapie et poursuivi deux semaines après son arrêt, chez cent quatre vingt (180) patients hospitalisés soumis à des antibiotiques de classes différentes. L'incidence d'une DAA chez les malades qui recevaient la levure était réduite de manière significative (9,5 % *versus* 22 % sous placebo) [185].

Ainsi, l'ensemble ces études menées, suggèrent qu'une prévention de la DAA est possible grâce à certains probiotiques. Il est donc pertinent de les proposer, particulièrement l'Ultra-levure® à tous les patients dès le début d'une antibiothérapie, et de continuer la prise quelques jours après l'arrêt du traitement antibiotique pour bien restaurer le microbiote intestinal.

V.1.2 Syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une maladie multifactorielle dont la physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée. Parmi les pistes physiopathologiques possibles, des données de plus en plus nombreuses soulignent le rôle joué par des anomalies du microbiote dans le déclenchement des symptômes et la survenue

d'une hypersensibilité viscérale ou d'une infiltration de la muqueuse intestinale par des cellules immunocompétentes comme les mastocytes ou les lymphocytes T ou B, qui sont d'autres éléments physiopathologiques observés au cours du SII. Cette responsabilité du microbiote amène à tester actuellement l'administration de probiotiques comme solution thérapeutique [186,187].

Le syndrome de l'intestin irritable (IBS pour « Irritable Bowel Syndrome »), anciennement nommé colopathie fonctionnelle, est un trouble fonctionnel intestinal d'évolution chronique dont le diagnostic repose sur des critères cliniques. C'est d'ailleurs le plus fréquent des troubles fonctionnels intestinaux, avec une prévalence dans la population générale située aux alentours de 10 à 20 %, et affectant principalement la femme (sexe ratio : 2/1). La symptomatologie est considérée comme fonctionnelle car aucune anomalie organique structurelle ou histologique ne vient l'expliquer.

Selon les critères de Rome III, qui sont les critères internationaux actuels, l'SII se caractérise par une douleur abdominale évoluant depuis plus de six mois et survenant au moins trois jours par mois durant les trois derniers mois. Cet inconfort digestif est associé à des troubles du transit (constipation, diarrhée ou alternance des deux) qui sont constants et plus nets lors des poussés douloureuses [188,189].

L'SII est une affection multifactorielle (figure 19) et sa physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée. L'accent a été mis successivement sur les troubles de la motricité digestive, puis sur l'hypersensibilité viscérale due à un dysfonctionnement des voies neuroimmuno- humorales bidirectionnelles qui existent entre le système nerveux entérique et le système nerveux central, et enfin sur le rôle d'un état inflammatoire intestinal corrélé à des perturbations de l'immunité digestive. Ces différents facteurs sont impliqués à des degrés divers selon les malades dans la genèse de la symptomatologie.

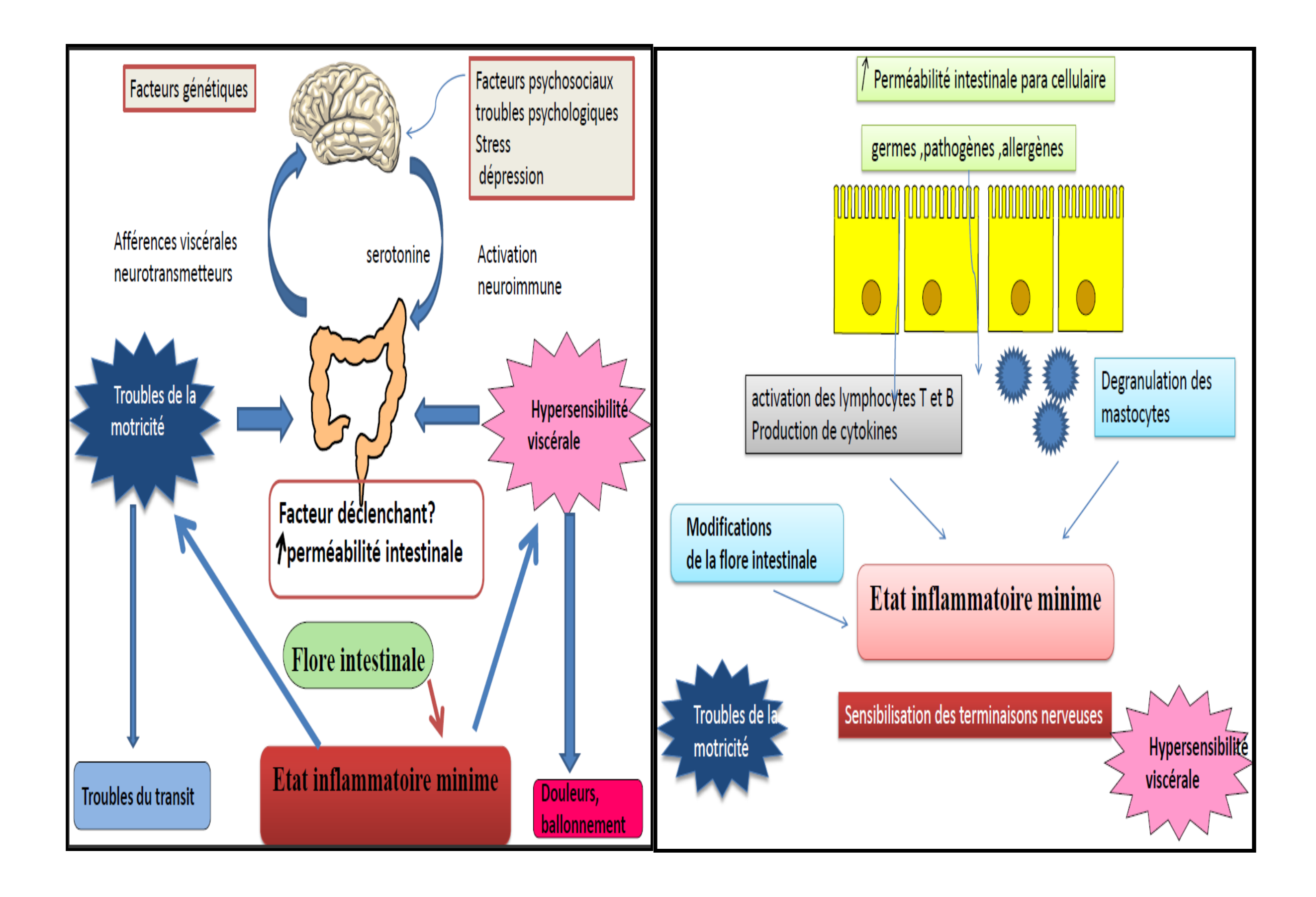
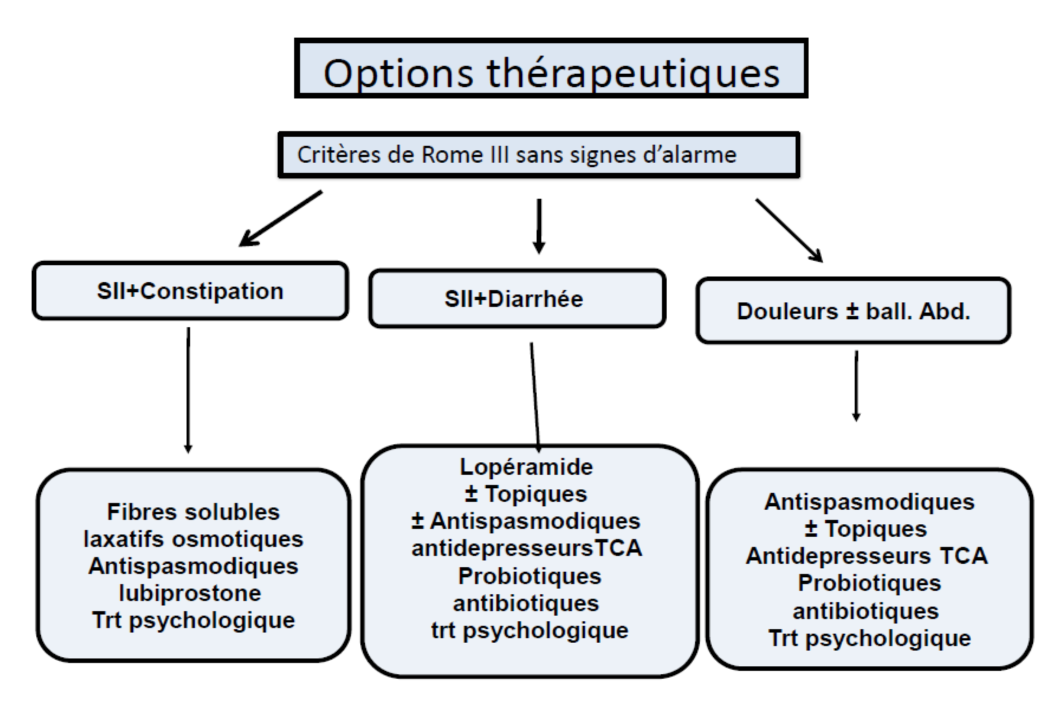


Fig 19 la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable : Une affection multifactorielle [190].

Le traitement actuel du syndrome de l'intestin irritable est basé sur un ensemble de mesures d'ordre diététique ou médicamenteux, psychothérapeutique et alternatif à visée symptomatique intervenant sur la douleur, les anomalies du trouble de transit et les répercussions psychologiques occasionnées par ces symptômes (figure 20). Ces mesures sont nombreuses et non spécifiques au syndrome de l'intestin irritable [191,192].



TCA : Antidépresseurs tricycliques

Fig 20 : Options thérapeutiques de syndrome de l'intestin irritable [193].

Intérêt des probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable

Certains probiotiques, en modulant le microbiote intestinal et en régulant la réponse immunitaire, pourraient avoir une efficacité au cours des SII. Différentes études ont donc été menées, mais la plupart souffre de faiblesses méthodologiques.

Plusieurs études ont démontré des gains thérapeutiques significatifs avec les probiotiques par rapport aux placebos. Une réduction des ballonnements intestinaux et des flatulences (la production de gaz intestinaux) comme résultats des traitements par probiotiques est une constatation constante dans les études publiées ; quelques souches peuvent en outre soulager la douleur et fournir un soulagement global (Bifidobacterium *infantis* 35624). *Lactobacillus reuteri* peut améliorer les symptômes de coliques en une semaine de traitement [194,195].

Tableau IV Conclusions des méta-analyses des effets des probiotiques dans le SII [196,197,198,199,200]

Référence	Essais analysés (n)	Essais retenus dans la méta-analyse (n)	Résultat global de la méta-analyse
McFarland 2008 [197]	38	20	- En faveur des probiotiques - Amélioration globale des symptômes
Hoveyda 2009 [198]	22	14	
Brenner 2009 [199]	16	16	
Moayyedi 2010 [200]	26	18	

L'ensemble de ces différentes études suggèrent donc que certains probiotiques, et plus particulièrement des mélanges de souches, seraient bénéfiques pour soulager tout ou partie des symptômes associés à l'SII. Les probiotiques auraient donc toute leur place au sein de l'arsenal thérapeutique de l'SII, d'autant plus que les traitements qui existent actuellement pour soulager les patients sont inconstamment efficaces. Cependant, à ce jour, le niveau de preuve de leur intérêt thérapeutique au cours de l SII reste insuffisant pour qu'ils puissent être prescrits systématiquement. Les études sont encore trop peu nombreuses et doivent être approfondies pour identifier avec précision les souches les plus intéressantes.

V.1. 3. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Le terme de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est une appellation générale désignant un ensemble de lésions inflammatoires chroniques, d'étiologie inconnue, atteignant le tractus digestif. Ces affections sont récidivantes, atteignent certains segments du tube digestif avec des manifestations cliniques variées et souvent une évolution chronique peu prévisible. Ce terme recouvre la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC). Les lésions inflammatoires sont secondaires à une activation du système immunitaire intestinal en amont duquel des facteurs environnementaux (mode de vie, microbiotes intestinaux ou virus) et génétique (prédisposition) commencent à être mieux connus. Ces maladies évoluent par poussées, de durée et de fréquence extrêmement variables selon les patients, alternant avec des phases de rémission plus ou moins totales [201,202].

La physiopathologie des MICI n'est que partiellement connue à ce jour. L'hypothèse actuelle est celle de maladies multifactorielles complexes, survenant chez des individus génétiquement prédisposés, au cours desquelles une réponse immunitaire muqueuse anormale vis-à-vis du microbiote intestinal survient, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux.

V.1.3.1 Facteurs microbiens : Dysbiose du microbiote intestinal [203 ,204]

Récemment, il est apparu que le microbiote intestinal jouait un rôle important dans la physiopathologie des MICI. En effet, le développement de colites inflammatoires chez la majorité des modèles animaux est influencé par la présence de certains microorganismes du microbiote intestinal et plusieurs arguments suggèrent fortement qu'il en soit de même chez l'Homme au cours des MICI.

Les études menées chez l'Homme suggèrent que le développement de l'inflammation digestive serait associé à un phénomène de dysbiose, c'est-à-dire une rupture de l'équilibre, entre un microbiote « pro-inflammatoire » à l'origine des lésions et un microbiote « protecteur ». Chez les patients atteints de MICI, le microbiote se caractérise en effet par :

- Une augmentation des *Bacteroides* et des entérobactéries, notamment les populations d'*Escherichia coli* ;

- Une diminution des lactobacilles, des bifidobactéries et de *Feacalibacterium prausnitzii*, une bactérie du groupe des *Clostridium leptum*.

- Dans la MC, les concentrations fécales de *Bacteroides*, et notamment *Bacteroides vulgatus*, sont accrues en poussées.

Ces bactéries semblent être un élément critique dans la survenue d'une inflammation. D'autres arguments expérimentaux suggèrent également un pouvoir proinflammatoire de certaines espèces de *Clostridium* comme *Clostridium ramosum*. Une implication spécifique d' *Escherichia coli* est actuellement envisagée dans les MICI.

Plusieurs travaux ont en effet montré que des souches d' *Escherichia coli* isolées de selles de patients atteints de MICI avaient, *in vitro*, des propriétés adhésives similaires à celles de souches entéropathogènes. C'est par exemple le cas de la souche *Escherichia coli* LF82, trouvée en excès chez les patients atteints de MC et qui se caractérise par une adhérence particulière et une survie dans les macrophages facilitée par l'expression de protéines d'adhésion. Les macrophages ainsi infectés servent de réservoir et permettent ainsi une dissémination importante des bactéries dans les tissus plus profonds. De plus, ces macrophages sont continuellement stimulés et sécrètent des taux élevés de TNF-α.

La bactérie *Feacalibacterium praunitzii* quant à elle, est présente en grande quantité dans le microbiote dominant de sujets sains et possède d'importantes propriétés anti-inflammatoires car elle permet d'augmenter la production d'IL-10 et de réduire celle de TNF-α. Il a été observé dans les selles de sujets atteints de MICI que les taux de cette bactérie sont très réduits, ce qui pourrait expliquer le développement ou le maintien de l'inflammation .

V.1.3.2 Dysrégulation du système immunitaire muqueux *[203,205,206]*

Les MICI sont caractérisés par une dysrégulation du système immunitaire muqueux dirigée contre le microbiote intestinal. Ce phénomène est provoqué par une cascade de mécanismes. Le premier est la stimulation anormale des cellules résidentes dans la muqueuse

intestinale, à l'origine de l'activation des voies de transduction. Cette activation permet alors la production de médiateurs inflammatoires (cytokines et chimiokines) qui sont également impliqués dans le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires sanguines dans la paroi intestinale *via* la surexpression de molécules d'adhésion. Ces deux processus aboutissent à la formation, dans la paroi intestinale, d'un infiltrat de cellules pro-inflammatoires activées. Un autre mécanisme pathologique, caractérisé par une inhibition de l'apoptose, entraîne une augmentation de la survie de ces cellules pro-inflammatoires dans la muqueuse intestinale, ce qui entretient la chronicité de l'inflammation.

La prise en charge des MICI requiert un traitement chronique, incluant une combinaison de médicaments (corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, immunomodulateurs). Les objectifs thérapeutiques sont de diminuer la fréquence et la sévérité des poussées, de traiter les phases aiguës, de prévenir les complications et les hospitalisations et de maintenir un bon état nutritionnel.

V.1.3.3 Intérêt des probiotiques dans les MICI :

Étant donné que les MICI se caractérisent entre autre par une dysbiose du microbiote, l'utilisation de probiotiques pour moduler ce déséquilibre dans un sens bénéfique est une piste intéressante pour tenter de contrôler ces maladies. Toutefois, les résultats des essais thérapeutiques utilisant des probiotiques au cours des MICI sont inégaux, ce qui pourrait s'expliquer par une dysbiose spécifique à chaque situation inflammatoire.

a. Probiotiques et maladie de Crohn

Plusieurs études ont analysé l'utilisation de probiotiques dans le traitement de la maladie de Crohn (MC) active ou pour le maintien de la rémission induite médicalement ou chirurgicalement.

Un essai clinique randomisé en pédiatrie, incluant 75 enfants avec MC traitée par mésalazine (acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA) ou immunomodulateurs, avait testé l'adjonction de *Lactobacillus GG* pour le maintien de la rémission pendant deux ans de suivi.

31% vs 17% des patients dans le groupe probiotique et placebo respectivement ont présenté une récurrence de la maladie (p < 0,18), montrant que *Lactobacillus GG* additionné au traitement standard ne modifie pas le risque de récurrence. A l'opposé, Guslandi et coll. avaient donné la levure *Saccharomyces boulardii* combinée à 2 g de mésalazine versus 3 g de mésalazine seule à des patients avec MC quiescente pendant six mois. Seuls 6% des patients du groupe probiotique contre 37% du groupe placebo avaient présenté une récurrence de la maladie, suggérant un effet positif de *Saccharomyces boulardii* [207,208].

b. Probiotiques et rectocolite hémorragique

De nombreuses études ont été réalisées afin d'étudier l'effet des probiotiques dans le cadre du traitement de la rectocolite hémorragique (RCH).

- Kato et coll. avaient mené une étude dans laquelle un lait fermenté avec *Bifidobacterium spp.* et *Lactobacillus acidophilus* avait été ajouté au traitement médical (sulfasalazine ou mésalazine) pendant trois mois chez vingt patients avec une RCH légère à modérée. Les scores d'activités clinique, endoscopique et histologique avaient été tous significativement améliorés chez les patients ayant reçu le supplément de probiotiques [209].

- Kruis et coll. avaient testé le probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917 versus mésalazine pour le maintien en rémission chez 327 patients. Aucune différence en termes de taux de rechutes ou d'effets secondaires n'avait pu être mise en évidence [210].

- En 2009, un essaie clinique randomisé avait comparé le VSL#3® 2 x/jour pendant douze semaines vs placebo chez 147 patients avec une RCH légère à modérée. Le taux de rémissions dans le groupe VSL#3 était de 42,9% comparé à 15,7% dans le groupe placebo (p < 0,001). En 2009 toujours, un essai clinique randomisé pédiatrique, comparant VSL#3® et mésalazine à placebo et mésalazine pendant un an, avait montré chez 29 patients une induction de la rémission chez 92,8% vs 36,4% (p < 0,001) [211 ,212].

V.1.4 Cancer du colon :

Le cancer du côlon se développe à partir des cellules qui tapissent la paroi interne du côlon. Dans plus de 80 % des cas, il provient d'une tumeur bénigne, appelée polype adénomateux. Les polypes En particulier chez les personnes de plus de 40 ans, des excroissances bénignes à croissance lente peuvent apparaître. Elles se développent à partir de cellules des glandes et se dénomment adénomes ou polypes de la muqueuse. Ces excroissances sont pour la plupart bénignes, mais avec le temps, elles peuvent évoluer en tumeur maligne dénommée adénocarcinome [213].

Chaque cancer est unique et se définit notamment en fonction de sa localisation dans le côlon, de sa profondeur dans la paroi, de l'atteinte ou non des ganglions proches du côlon et de la présence ou non de métastases au niveau d'autres organes.

On parle aussi de cancer ou carcinome colorectal. Les segments du colon les plus atteints sont le rectum et le sigmoïde avec respectivement 30 à 40% des cas [214 ,215].

La muqueuse intestinale se renouvelle constamment, ce qui peut conduire à une surproduction de cellules. A peu près 95% des tumeurs colorectales apparaissent ainsi dans la muqueuse du colon et du rectum [215].

Il existe ainsi cinq stades de cancer colorectal (figure 21) [216] :

- ***Stade 0*** : la tumeur est *in situ*, c'est-à-dire limitée à la muqueuse colique ou rectale ;

- ***Stade I*** : la tumeur a envahi la sous-muqueuse ou la musculeuse de la paroi du côlon ou du rectum

- ***Stade II*** : la tumeur a envahi la séreuse de la paroi du côlon ou du rectum, mais aucun ganglion lymphatique n'est atteint et il n'y a pas de métastase ;

-***Stade III*** : les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches ;

- ***Stade IV*** : le cancer s'est propagé, en formant des métastases vers d'autres organes éloignés du côlon ou du rectum.

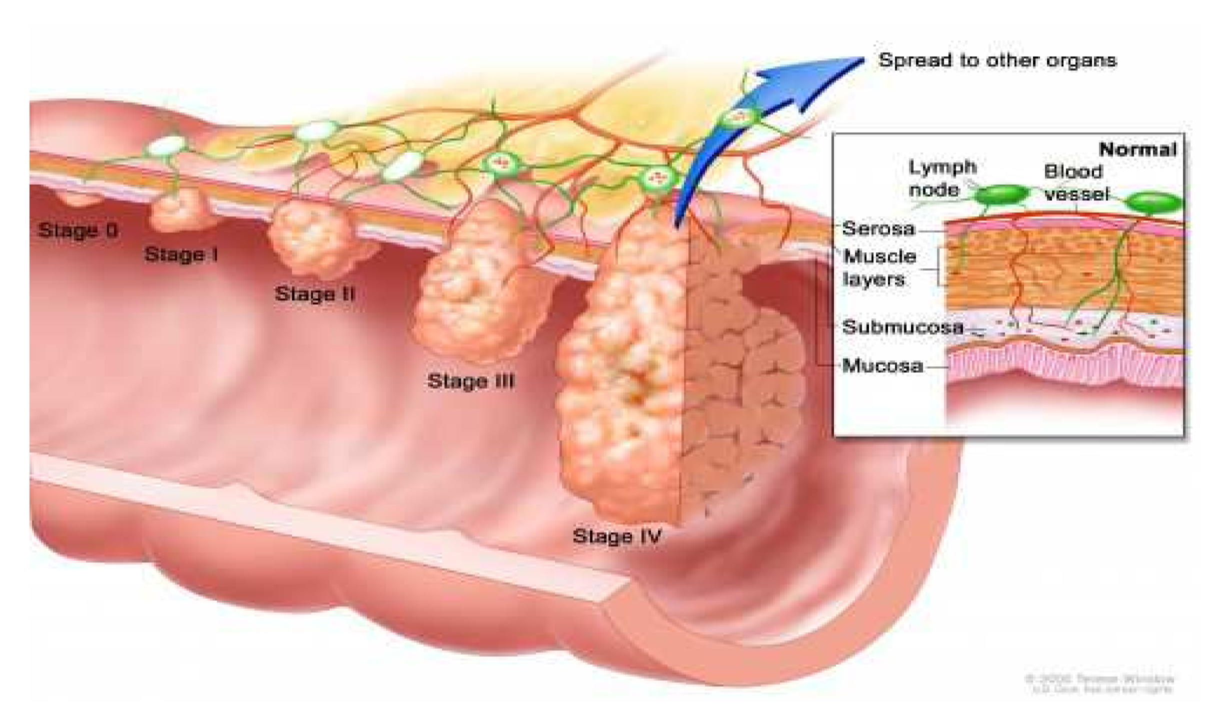


Fig 21 Différents stades de cancer colorectal [216].

V.1.4.1. Implication du microbiote intestinal dans la cancérogenèse

a. Rôle potentiel des métabolites bactériens

Le microbiote pourrait influencer la carcinogénèse intestinale en produisant des enzymes qui transforment des pré-carcinogènes en carcinogènes actifs et pourraient ainsi être impliquées dans les mécanismes de cancérogénèse. Par exemple, les acides biliaires secondaires, engendrés par la transformation colique des acides biliaires primaires *via* la 7 α-déhydroxylase bactérienne, semblent provoquer une hyperprolifération de l'épithélium colique et favorisent le développement de tumeurs coliques après chimio-induction chez l'animal. De plus, des rats exposés à des substances cancérogènes développent moins de foyers néoplasiques dans le côlon lorsqu'ils sont maintenus en situation d'axénie, ce qui reflète vraisemblablement le rôle de l'activité métabolique du microbiote dans la genèse de métabolites toxiques et la promotion de tumeurs. En revanche, la synthèse bactérienne de métabolites anticancérogènes, notamment le butyrate, à partir des substrats glucidiques et/ou

protéiques, contribue au rôle protecteur du microbiote vis-à-vis de la cancérogenèse [217,218].

b. Une bactérie en cause ?

En 2011, des chercheurs nord-américains ont découvert des liens surprenant entre cancer colorectal et infection. En effet, une bactérie retrouvée fréquemment dans les tumeurs cancéreuses du côlon pourrait jouer un rôle déterminant dans l'initiation et le développement de la cancérogenèse. Il s'agit de ***Fusobacterium nucleatum*,** une bactérie rare dans le microbiote intestinal, mais un pathogène bien connu dans la bouche et souvent responsables de parodontites.

Des travaux viennent de montrer chez des souris prédisposées au cancer colorectal, que le nombre d'adénocarcinomes dans le côlon était fortement augmenté lorsque que *Fusobacterium nucleatum* était absorbée. Il a été montré que cette bactérie se liait à un récepteur spécifique des cellules épithéliales et que cette liaison activait la prolifération des cellules cancéreuses du côlon.

Mais malgré cette intéressante découverte, de nombreuses questions restent posées.

Quelle proportion de cancers colorectaux serait due à *Fusobacterium nucleatum* ? Quels liens entre la bactérie et les facteurs de risque ? Comment cette bactérie peut se retrouver dans le côlon ?

Existe-t-il un moyen d'éliminer spécifiquement cette bactérie de l'organisme ou du moins son entrée dans les cellules ? Les réponses à ces différentes interrogations pourraient permettre, d'une part, de démontrer définitivement le rôle causal de *Fusobacterium nucleatum* dans le cancer colorectal, et d'autre part, d'espérer pouvoir prévenir l'apparition de la maladie [219].

V.1.4.2 Intérêt des probiotiques dans le cancer du colon :

L'effet bénéfique de certains probiotiques pourrait reposer sur leur capacité à inhiber la production des enzymes procarcinogènes engendrés par le métabolisme bactérien du

microbiote intestinal (gycosidases, β-glucuronidases, azoréductases et nitroréductases). Ainsi, plusieurs études chez l'animal suggèrent que certains probiotiques pourraient être efficaces en prévention du cancer colorectal. En effet, sur des modèles animaux chez lesquels des foyers de cryptes aberrantes (c'est-à-dire des lésions néoplasiques à partir desquelles des adénomes peuvent se développer) ont été chimiquement induits, il a clairement été montré que des souches de bactéries lactiques (*Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* et *Bifidobacterium breve*) exerçaient un effet protecteur [220].

Chez l'Homme, de nombreuses études ont montré que la consommation de laits fermentés avec différentes souches de bactéries lactiques était susceptible de réduire les activités enzymatiques impliquées dans la transformation de précarcinogènes en carcinogènes. En effet, la consommation par neuf volontaires sains d'un produit laitier fermenté contenant *Lactobacillus acidophilus* A1, *Bifidobacterium bifidum* B1, *Streptococcus lactis* et *Streptococcus cremoris* à la dose de 300 g par jour pendant trois semaines, était associée une diminution des concentrations fécales des nitroréductases, azoréductases et b-glucuronidases. Des résultats similaires ont été obtenus avec *Lactobacillus casei* Shirota chez vingt patients supplémentés pendant quatre semaines (10^{10} UFC trois fois par jour) [176].

Par ailleurs, plusieurs travaux ont mis en évidence une association inverse spécifique entre risque de tumeurs colorectales (cancers ou adénomes) et consommation de yaourt.

Dans une étude cas-témoin en France, les consommateurs réguliers de yaourt (plus de trois fois par semaine) avaient un risque divisé par deux de gros adénome, considéré comme à haut risque de transformation maligne. De plus, une large étude japonaise prospective portant sur 45 181 hommes a montré que les hommes consommateurs de yaourt avaient un risque divisé par deux de décéder d'un cancer du rectum [164,221].

L'ensemble des études cliniques suggère donc que certains probiotiques auraient un effet bénéfique dans la réduction du risque de cancer colorectal. Mais en tout état de cause, les mécanismes par lesquels les bactéries lactiques pourraient réduire ce risque restent, à l'heure actuelle, inconnus. Il est probable que selon les souches de probiotiques, les effets s'exercent à différentes étapes de la carcinogénèse. En effet, les piste avancées concernent, soit un effet

modulant les paramètres physicochimiques dans l'intestin (diminution du pH qui limite la croissance bactérienne, neutralisation de composés mutagènes), soit une modulation des activités métaboliques du microbiote intestinal et, plus précisément, celles qui libèrent des cancérogènes dans la lumière colique ou, inversement, celles qui libèrent des composés anticancérogènes. Enfin, le rôle immunomodulateur des bactéries lactiques, pouvant conduire à un effet antitumoral, est également évoqué.

Cependant, le niveau de preuve actuel des effets bénéfiques espérés d'une consommation de probiotiques en prévention du cancer colorectal est encore insuffisant ; la plupart des études portant sur un faible nombre de sujets, principalement des sujets sains.

Des études d'intervention chez des malades atteints de cancer colorectal et chez des sujets à risque semble indispensable pour permettre de tirer des conclusions plus pertinentes sur l'intérêt d'une supplémentation en probiotiques dans le développement des tumeurs et la prévention du cancer colorectal [4].

V.1.5 Infections à *Helicobacter pylori*.

L'infection stomacale à *Helicobacter pylori* est associée aux gastrites, aux ulcères gastriques et duodénaux et probablement au cancer gastrique (1 à 3% des sujets infectés pourraient développer un cancer gastrique). Bien que le traitement antibiotique adapté à la bactérie pour lutter contre la gastrite soit tout a fait efficace, l'éradication n'est pas toujours réalisée et la réinfection peut survenir. Plusieurs bactéries lactiques produisent des effets inhibiteurs in vivo et in vitro sur *Helicobacter pylori* . Cet effet a pu être obtenu avec des bactéries vivantes ou tuées par la chaleur. Cependant, l'eradication n'a jamais été obtenue [222,223].

En 2009, les études sur l'efficacité des probiotiques pour aider à guérir cette infection ont fait l'objet de 2 méta-analyses. L'une d'elles (10 études, 963 participants) a montré que les bactéries lactiques de laits fermentés (lactobacilles et bifidobactéries), combinées à la trithérapie classique, augmentent de 5 % à 15 % les chances de guérison [224]. L'autre

(8 études, 1 372 participants) a conclu que les lactobacilles améliorent non seulement le taux de réussite du traitement classique, mais qu'ils atténuent aussi ses effets indésirables [225].

Ainsi que, 2 études cliniques de faible envergure ont montré, chez des enfants**,** qu'une supplémentation par *Lactobacillus Rhamnosus GG* ou par la levure *Saccharomyces boulardii* n'améliore pas l'efficacité du traitement classique. Par contre, la levure atténue ses **effets secondaires** [226 ,226].

V.2 Autres applications des probiotiques

V.2.1 Les infections vaginales

La flore vaginale tient une place centrale dans la prévention des infections et l'équilibre physiologique de l'appareil urogénital féminin.

Chez une femme saine, la flore vaginale est un système bactérien dynamique et mouvant qui évolue en fonction des différents stades de la vie génitale. Ce système subit des variations suivant l'imprégnation hormonale (estrogènes), l'âge, la contraception, l'hygiène et l'activité sexuelle de la femme [228,229].

La flore microbienne normale est principalement constituée de lactobacilles, appelés également bacilles de Döderlein, qui forment un biofilm sur la muqueuse.

D'autres espèces sont présentes à des taux très variables parmi lesquelles dominent les espèces anaérobies. Les lactobacilles assurent l'essentiel de la défense microbienne génitale en inhibant la croissance, l'adhésion ou l'expansion d'autres micro-organismes.

L'équilibre écologique de la flore de Döderlein est parfois perturbé par l'utilisation de médicaments tels que les antibiotiques, les antifongiques ou les contraceptifs oraux. Des dispositifs à usage local peuvent également déséquilibrer la flore, tels que les tampons périodiques, certains spermicides, les diaphragmes ou les dispositifs intra-utérins. Enfin, certains états peuvent être associés à un déséquilibre de la flore vaginale comme la grossesse ou une immunodépression [230 ,231].

Les lactobacilles de la flore vaginale, grâce à leurs propriétés antimicrobiennes, régissent les autres microbiotes urogénitaux. Une perturbation de l'équilibre microbien de la flore vaginale favorise le développement de bactéries commensales ou l'infection par des pathogènes exogènes, ce qui provoque des infections vaginales mais aussi des infections du tractus urinaire.

- Les vaginoses bactériennes sont parmi les pathologies infectieuses génitales les plus fréquente. Elles sont dues à la prolifération de bactéries commensales potentiellement pathogènes suite à un déséquilibre de la flore vaginale. Malgré un traitement approprié, les taux de récidives sont très importants. Cela conduit à utiliser de plus en plus souvent des produits correcteurs de la flore vaginale tels que les probiotiques, capables de suppléer la flore défaillante par une flore de remplacement.

Des résultats encourageants ont été obtenus dans la prévention des récidives avec des souches de Lactobacillus *rhamnosus* et de *Lactobacillus* reuteri [232].

Dans une revue systématique publiée en 2009, des chercheurs ont comparé l'efficacité de différents traitements contre la vaginose bactérienne Ils ont conclu que l'utilisation locale de lactobacilles est plus efficace que les antibiotiques prescrits par voie orale (clindamycine, métronidazole). En outre, les antibiotiques donnent de meilleurs résultats s'ils sont combinés à des suppléments alimentaires de lactobacilles. Aucune des études cliniques entreprises depuis la publication de cette revue n'est venue contredire ces conclusions [233].

En 2007, un revue de littérature a été publiée afin d'évaluer l'efficacité des probiotiques sur la vaginose bactérienne chez la femme enceinte. La compilation des résultats provenant des deux revues incluses indique que la consommation de probiotiques réduit de 81% le risque d'infection génitale. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'utilisation de probiotiques dans le traitement des infections vaginales [234].

- ***Les candidoses vulvovaginales*** sont des infections mycosiques très répandues qui affectent une large proportion de femmes en âge de procréer. L'agent pathogène est généralement *Candida albicans*, une levure opportuniste qui se développe lors de la rupture de l'équilibre vaginal et du mécanisme de l'immunité locale. La recolonisation vaginale grâce à l'utilisation de *Lactobacillus acidophilus* permettrait de restaurer le pH vaginal et d'activer la croissance normale de la flore bactérienne.

Dans la prévention des récidives, le bénéfice de l'utilisation des probiotiques est discuté. Des études in vitro ont montré que les lactobacilles peuvent inhiber la croissance de *Candida* albicans et/ou son adhérence à l'épithélium vaginal. Les résultats de certains essais cliniques supportent l'efficacité de certaines souches de lactobacilles telles que *Lactobacillus* acidophilus, *Lactobacillus* rhamnosus et Lactobacillus *fermentum* administrés soit oralement, soit par voie vaginale.

Ces derniers permettraient une colonisation du vagin ou/et la prévention de la colonisation et de l'infection par *Candida* albicans.

Une étude récente vient renforcer ces conclusions en montrant que l'adjonction de lactobacilles renforcerait le traitement classique au fluconazole [235].

V.2.2 Les infections urinaires

Les infections des voies urinaires sont parmi les infections bactériennes les plus courantes chez les femmes. Elles correspondent à une inflammation associée à une infection de la vessie causée par la prolifération anormale d'agents infectieux dans le système urinaire.

Elles concernent surtout les femmes de 20 à 30 ans, ainsi que les femmes ménopausées.

Le principal pathogène en cause est *Escherichia coli* uropathogène. Cette bactérie fait partie de la flore fécale, colonise ensuite le vagin et l'urètre distal, puis atteint la vessie.

Les réservoirs de bactéries uropathogènes peuvent demeurer dans le tractus gastro-intestinal et dans le vagin de la personne sensible.

Les lactobacilles du vagin préviennent la colonisation initiale des bactéries uropathogènes. La restauration de la flore urogénitale par des lactobacilles semble alors intéressante pour lutter contre les infections urinaires.

L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des probiotiques dans la prophylaxie des uropathogènes a mis en évidence l'intérêt de la plupart des lactobacilles et en particuliers de certaines souches : *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus reuteri* semblent être les plus efficaces,

Lactobacillus casei Shirota et *Lactobacillus crispatus* ont également montré une efficacité dans certaines études alors que *Lactobacillus rhamnosus GG* ne semble pas être si probant.

Les probiotiques révèlent un bon profil d'innocuité et peuvent être bénéfiques pour prévenir les infections urinaires récurrentes chez les femmes [236,237].

V.2.3 Dermite atopique.

La dermatite atopique est le principal signe de la maladie atopique dans la première année de vie. Elle survient à la suite d'une rupture de tolérance immunitaire et s'accompagne d'anomalies de la barrière cutanée. Elle est encore appelée eczéma constitutionnel ou eczéma atopique ou dermite atopique. C'est une affection inflammatoire prurigineuse chronique commune chez l'enfant et l'adulte jeune. La dermatite atopique est caractérisée par une éruption érythémateuse papuleuse et vésiculeuse, des lésions sèches et squameuses ainsi que de fortes démangeaisons. Au niveau biologique, on observe un taux élevé d'IgE dans le sang, une hyperéosinophilie, une augmentation des lymphocytes Th2 secrétant de l'IL4 (qui guide la production des plasmocytes vers la synthèse d'IgE) ainsi qu'une déficience de lymphocytes régulateurs (jouant un rôle dans la tolérance immunitaire). Les facteurs environnementaux impliqués dans la dermatite atopique peuvent être des pneumoallergènes ou allergènes respiratoires (acariens), des trophoallergènes appelés plus simplement allergènes alimentaires (lait de vache, œufs) ainsi que des germes de la flore cutanée (staphylocoques, candida) [238].

L'hypothèse d'un déséquilibre de la flore intestinale chez les patients atteints de dermatite atopique a été évoquée pour expliquer la physiopathologie. Les probiotiques auraient un effet bénéfique sur les manifestations de l'atopie et induiraient une légère inflammation intestinale soit en agissant sur la barrière 66 digestive, soit en modifiant la dégradation de l'allergène. Ils peuvent également agir en inhibant la synthèse des IgE spécifiques.

Des études portant sur des mères issues de famille atopique ayant au moins un membre direct atteint d'eczéma et traitées par *Lactobacillus* rhamnosus avant l'accouchement, après, puis au cours de l'allaitement, ont révélé que la fréquence de survenue de dermatite atopique était réduite de moitié chez les enfants ayant reçu des probiotiques [239].

Des études cliniques montrent que des suppléments de *Lactobacillus F19*, de *Lactobacillus sakei* ou d'une combinaison de *Bifidobacterium bifidum* et de *Lactococcus lactis* (Ecologic® Panda) réduisent l'incidence de l'eczéma chez des enfants plus à risque d'en être atteints [240 ,241] .

En 2008, une méta-analyse de 10 études cliniques (678 participants) concluait que les probiotiques pouvaient avoir un léger effet dans le traitement de l'eczéma, en particulier dans le cas d'atteintes modérées à graves [242].

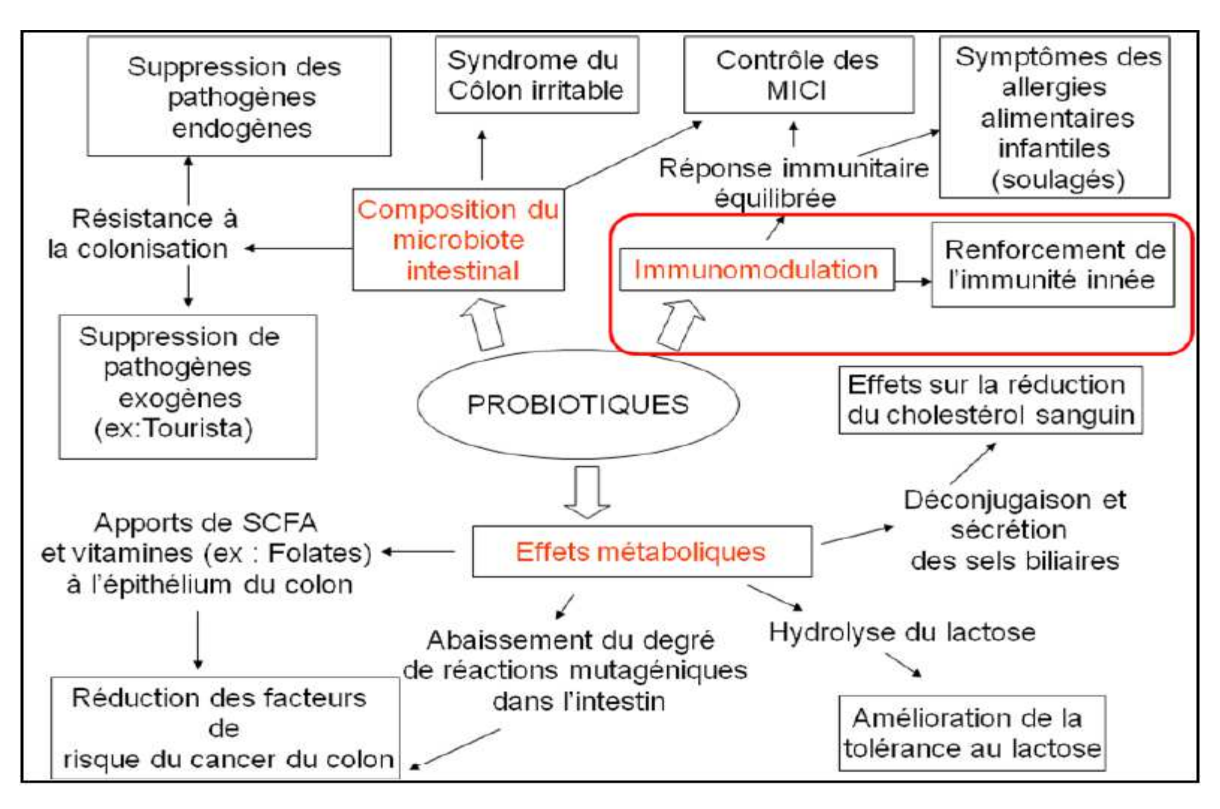
En 2009, une revue systématique de la littérature scientifique sur le sujet infirmait cette conclusion en indiquant qu'ils ne réduisaient pas de façon significative les manifestations de l'eczéma. Aux vues des résultats, les auteurs ne recommandaient pas l'utilisation des probiotiques pour le traitement de l'eczéma, mais n'excluaient pas que des souches différentes de celles étudiées jusqu'à présent puissent avoir un effet [243].

V.2.4 Les allergies :

De récentes études ont montré des effets positifs des probiotiques sur le système respiratoire, en particulier dans la prévention et la réduction de la sévérité des infections respiratoires, en raison d'une augmentation des cellules sécrétant des immunoglobulines A

dans la muqueuse bronchique. Certaines souches sont capables de diminuer le portage de bactéries pathogènes au niveau nasal et de réduire la fréquence et la durée des infections respiratoires. C'est pourquoi, face aux infections hivernales, certaines sont utilisées pour stimuler la réponse immunitaire, prévenir les infections et aider à la récupération post-infection [244,245].

Un schéma récapitulatif décrivant les propriétés et les intérêts thérapeutiques des probiotiques (figure 22) :



MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

SCFA : Short Chain Fatty Acids : Acide gras à chaine courte

Fig 22 Propriétés et applications thérapeutiques des probiotiques [17]

VI. EFFETS INDISIRABLES DE PROBIOTIQUES :

Un point important concerne l'aspect sécuritaire de l'utilisation des probiotiques. Peu d'études focalisent sur ce point, cependant l'utilisation très large de nombreuses souches probiotiques depuis plusieurs décennies est une preuve indirecte de l'innocuité de ces souches. En outre, la majorité des souches probiotiques appartiennent aux genres Bifidobacterium et Lactobacillus qui sont classés dans la catégorie des organismes dénués de pathogénicité (statut GRAS, pour generally regarded as safe) .Cependant, quatre types d'effets indésirables potentiels méritent d'être envisagés : infections, activités métaboliques délétères, immunomodulation excessive et transfert de gènes [11,246,247]

VI.1. Infections

Les probiotiques ne sont pas sélectionnés parmi des agents pathogènes. Par conséquent, le risque d'infections est quasiment nul. Cependant, le risque de leur passage dans le sang par translocation existe.

On définit la translocation bactérienne par le passage de microorganismes du tractus gastro-intestinal aux sites « extra-intestinaux » comme les ganglions lymphatiques mésentériques, le foie, la rate ou le système sanguin. Normalement, les bactéries indigènes sont continuellement en translocation, mais rapidement détruites par les organes lymphoïdes.

Mais, chez les patients atteints de traumatismes graves ou immunodéficients, la translocation est une des causes principales des infections systémiques. Trois mécanismes sont incriminés :

- L'augmentation de la perméabilité intestinale, ou la création de nombreuses lésions sur la muqueuse intestinale,
- L'augmentation de la croissance bactérienne,
- L'immunodéficience [248,249].

Saccharomyces boulardii est responsable de fongémies chez des patients hospitalisés par passage dans le sang via un cathéter. Il est bien important de mentionner que ce n'est pas

l'ingestion qui est à l'origine de la fongémie mais bien la contamination du site d'injection, et par conséquent le passage systémique de la levure, qui est responsable de l'infection.

La contamination de l'air, de l'environnement, du personnel soignant constituent de véritable facteur de risque. Il est donc recommandé aux patients hospitalisés consommant des probiotiques de les ingérer hors de leur chambre et, si le personnel soignant doit aider à l'ingestion, de mettre des gants pour la prise de probiotique et de changer les gants si un geste médical doit être effectué pour éviter tout risque de passage systémique.

Concernant les infections à *Lactobacillus rhamnosus*, il est fort probable qu'elles aient été la conséquence d'une translocation. Une femme de 74 ans, ayant un diabète non insulinodépendant et consommant régulièrement le probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG, a souffert d'un abcès du foie à lactobacilles impossible à distinguer de la souche du probiotique [250 ,251].

Par ailleurs, une équipe de chercheurs ont étudié la prévalence des bactériémies dans le sud de la Finlande et ils comparent les cultures sanguines isolées et les souches probiotiques laitières. Dans la première étude, 8 cultures sur 3317 contiennent des lactobacilles mais, dans les 8 cultures, aucune ne présente des souches probiotiques d'origine laitière. Dans la seconde étude, 12 cultures sur 5912 possèdent des lactobacilles, mais aucune d'elles ne met en évidence la présence de lactobacilles commercialisés [115].

L'OMS et la FAO indiquent que, historiquement, les lactobacilles et les bifidobactéries utilisés dans les compléments alimentaires présentent une bonne tolérance. En effet, ces deux types de flores sont présents naturellement dans la flore commensale, et aucune infection aux bifidobactéries n'a été rapporté [252].

Les données sont encore insuffisantes sur les risques d'infections des probiotiques en cas de déficit immunitaire. Au contraire, *Saccharomyces boulardii* a démontré un effet protecteur contre des pathogènes intestinaux chez des souris immunodéprimés [253].

VI.2 Activités métaboliques délétères

Bien que les probiotiques induisent des réactions métaboliques positives dans le tractus digestif, ils peuvent promouvoir des réactions métaboliques délétères chez l'hôte.

Pendant la colonisation bactérienne de l'intestin grêle, les microorganismes présents en surnombre peuvent induire des diarrhées et des lésions intestinales via les voies de déconjugaison et de deshydroxylation des sels biliaires. Il a été montré que les patients porteurs d'une iléostomie consommant des probiotiques augmentaient la transformation des acides biliaires primaires conjugués en acides biliaires secondaires libres.

Pour éviter ces réactions exagérées de déconjugaison, et de déshydroxylation, il est primordial de réaliser de bons tests *in vitro* [17 ,254].

VI.3. Immunomodulation excessive

L'administration parentérale de composants de parois bactériennes tels que les peptidoglycanes peut induire de la fièvre, des arthrites et des maladies auto-immunes. Ces effets secondaires sont médiés par les cytokines et il est désormais bien établi que la sécrétion de cytokines est induite par de nombreux probiotiques.

D'après les connaissances actuelles, un seul effet immunologique indésirable a été observé chez l'Homme, sous la forme d'une observation anecdotique et non détaillée d'hépatite auto-immune qui aurait été aggravée par l'ingestion de très fortes quantités de yaourt [164,255].

VI.4. Transfert de gènes

Certains gènes microbiens, particulièrement des gènes de résistance aux antibiotiques codés par des plasmides, peuvent être transférés entre microorganismes. La probabilité de transfert de gènes dépend de la nature du matériel génétique à transférer (plasmides, transposons…), de la nature des souches donneuses et receveuses, de leurs concentrations respectives et de la pression de sélection dans le milieu (tout particulièrement la présence d'antibiotiques) favorisant la pousse des transconjugants. Il est difficile de mesurer *in vitro* ou

in vivo le risque de transfert de gènes, et encore plus difficile de choisir quel niveau de probabilité est acceptable.

La résistance des probiotiques aux antibiotiques n'est pas en elle-même un risque, sauf si elle rend le probiotique intraitable en cas d'infection systémique par celui-ci ou si elle peut être transmise à des pathogènes chez lesquels la résistance thérapeutique pourrait avoir des conséquences cliniques néfastes [256 ,257].

VII. CONTRES INDICATIONS AUX PROBIOTIQUES :

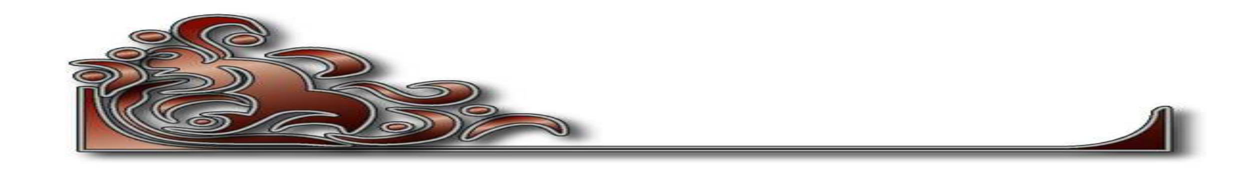
Dans certaines situations physiopathologiques, un avis médical s'avère nécessaire en cas [258,259].

- Déficit immunitaire (virus de l'immunodéficience humaine, lymphome) ;
- immunodépression iatrogène (corticothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) ;
- fièvre,
- nausées, vomissements,
- diarrhées sanglantes ou douleurs abdominales importantes dont les causes sont inconnues.
- pancréatites aiguës (risque infectieux).
- Si des souches de bactéries ou de levures faisant parties du produit probiotique présentent une résistance atypique inexpliquée à un ou plusieurs antibiotiques, le(s) nom(s) de(s) l'antibiotique ou des antibiotiques doit/doivent être indiqué(s) sur l'étiquette en tant que contre-indication de la façon suivante :

Si vous prenez xxxx, ne pas utiliser ce produit. (Par exemple : Si vous prenez de l'ampicilline, ne pas utiliser ce produit).



CONCLUSION



Le rythme d'apparition de nouveaux produits probiotiques est en augmentation constante depuis plusieurs années, c'est une progression corrélée au nombre de publications scientifiques consacrées aux probiotiques. Les souches probiotiques sont cultivées industriellement et ensemencées dans des aliments ou lyophilisées pour être administrées directement sous une forme galénique.

Les probiotiques doivent être considérés comme une thérapeutique adjuvante à certains traitements (MICI, entérocolite nécrosante), à certaines étapes de la vie (grossesse, départ en vacances). Ils sont utilisés ponctuellement en cas de diarrhées ou de manière chronique (cure de trois mois chaque année afin d'être plus résistant aux pathologies hivernales). La thérapeutique probiotique ne dépasse pas, en général, l'année de complémentation. Une thérapeutique aussi longue s'accompagne toujours d'une association prébiotiques, glutamine, zinc, et autres micronutriments nourrissant la muqueuse intestinale.



RÉSUMÉS



RÉSUMÉ

Titre : PROBIOTIQUES : Applications thérapeutiques et Effets secondaires
Auteur : EZZARIGA Nihal
Mots clés : Probiotique – Microbiote intestinal – Lactobacilles – Bifidobactéries - Levures – Immunomodulateur

Dès la naissance, notre tractus gastro-intestinal est colonisé par de nombreux microorganismes qui vont constituer le microbiote digestif. Le déséquilibre du microbiote intervient dans la physiopathologie de diverses affections intestinales, d'où l'idée de moduler de façon positive un microbiote déséquilibré par l'administration de probiotiques.
Cette étude propose une définition de notre microflore intestinale et des probiotiques et une confrontation d'études cliniques pour chaque indication évoquée.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte.
Les probiotiques sont souvent des bactéries lactiques (lactobacilles, bifidobactéries) ou des levures introduites dans l'alimentation sous forme de produits lactés fermentés ou de suppléments alimentaires.

La souche probiotique idéale doit remplir plusieurs conditions, d'une part l'absence de son caractère pathogène et sa capacité à résister aux sécrétions gastriques biliaires et pancréatiques pour rester vivants dans le tube digestif et d'autre part sa capacité à garder une stabilité et viabilité suffisante au cours de la chaine de production industrielle et lors de la conservation.

La fonction thérapeutique des probiotiques est dépendante de plusieurs facteurs et notamment de la nature du probiotique, ainsi chaque souche de probiotiques a des propriétés particulières qui peuvent être immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiallergique, anti-infectieuse. Ce qui justifie l'utilisation de cocktail de probiotiques dont le but est d'associer des qualités complémentaires et ciblées de différentes souches de probiotiques.

L'indication la plus connue des probiotiques est la gastro-entérite à rotavirus mais ils ont également fait leurs preuves dans d'autres troubles du système digestif comme l'intolérance au lactose, le syndrome de l'intestin irritable, les rectocolites ou le cancer du colon. Ils peuvent également être une alternative thérapeutique aux antifongiques dans les infections vaginales. Du fait de leurs relations avec notre système immunitaire, ils semblent capables de diminuer la dermatite atopique des nourrissons.

SUMMARY

Title: PROBIOTICS : Therapeutic applications and Side effects
Author Nihal EZZARIGA
Keywords: Probiotic - Intestinal microbiota - Lactobacilli - Bifidobacteria - Yeasts – Immunomodulatory

From the moment we are born, our gastrointestinal tract is colonized by many microorganisms that will constitute the intestinal microbiota. The imbalance of the microbiota is involved in the pathophysiology of various intestinal illnesses, hence the idea of modulating the imbalanced microbiota in a positive way by the administration of probiotics.

This study proposes a definition of our intestinal microflora and probiotics, and a confrontation of clinical studies for each indication mentioned.

The probiotics are living microorganisms which when administered in adequate amounts, produce a benefit to the health of the host.

The probiotics are often lactic bacteria (lactobacilli, bifidobacteriae) or yeast introduced into the feeding system in the form of fermented dairy products or food supplements.

The ideal probiotic strain must fulfill several conditions, on the one hand the absence of its pathogenic nature and its capacity to resist gastric, biliary and pancreatic secretions in order to stay alive in the gastrointestinal tract and also its capacity to keep sufficient stability and viability during the industrial production chain and the conservation as well.

The therapeutic function of probiotics depends on several factors in particular the nature of the probiotic, and each strain of probiotics has specific properties that can be immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-allergic, and anti-infectious. This justifies the use of probiotic cocktail which goal is to combine all qualities of different strains of probiotics.

The best known indication of probiotics is rotavirus gastroenteritis; but those probiotics are useful in other disorders of the digestive system such as lactose intolerance, irritable bowel syndrome, colitis or cancer of the colon. They can also be the alternative to the antifungals in vaginal infections. Because of their relationship with the immune system, they seem able to reduce atopic dermatitis in infants.

ملخص

العنوان: البروبيوتيك : التطبيقات العلاجية و التأثيرات الجانبية
الكاتبة: ازريكة نهال
كلمات البحث : البروبيوتيك- الجراثيم المعوية -العصيات اللبنية- البفيدوبكتيريا- الخميرة --معدل المناعة

منذ الولادة، يستعمر الجهاز الهضمي من قبل العديد من الكائنات الحية الدقيقة التي تشكل الجراثيم المعوية. يدخل خلل جراثيم المعي الغليظ في الفيزيولوجيا المرضية لمختلف الأمراض المعوية، ومن هنا جاءت فكرة تعديل توازن الجراثيم المعوية بشكل إيجابي عن طريق إعطاء البروبيوتيك.
تقترح هذه الدراسة تعريفا للجراثيم المعوية والبروبيوتيك و التجارب السريرية المنجزة لكل استعمال للبروبيوتيك.
البروبيوتيك هي كائنات دقيقة حية التي عندما تعطى بكميات كافية و المقننة، تعود بالفائدة على صحة الإنسان.
البروبيوتيك هي في كثير من الأحيان بكتيريا الاحماض اللبنية (العصيات اللبنية، البفيدوبكتيريا) أو الخميرة التي أدخلت على النظام الغذائي على شكل منتجات الألبان المخمرة أو المكملات الغذائية.
يجب على سلالة الكائنات الحية المجهرية المكونة للبروبيوتيك أن تستوفي عدة شروط، أولا ان تكون غير سامة او مسببة للمرض وتكون قادرة على مقاومة إفرازات العصارة المعدية، والصفراوية والبنكرياس من أجل البقاء حية في القناة الهضمية، وكذلك قدرتها على الثبات والفاعلية الكافية أثناء الإنتاج الصناعي وأثناء التخزين.
يعتمد الدور العلاجي بواسطة البروبيوتيك على عدة عوامل منها طبيعة الكائنات الحية المجهرية، ولكل سلالة من البروبيوتيك خصائصها المحددة ,الأمر الذي يمكن أن يكسبها صفة مناعية، مضادة للالتهابات و مضادة للحساسية ومكافحة الأمراض المعدية. الشيء الذي يبرر استخدام كوكتيل بروبيوتيك بهدف الجمع بين خصائصه التكميلية والهادفة وذلك باستخدام سلالات مختلفة من البروبيوتيك.
الاستعمال الأكثر شيوعا للبروبيوتيك يتجلى في فيروس الروتا لالتهاب المعدة والأمعاء ولكنها أثبتت فعاليتها أيضا في اضطرابات أخرى للجهاز الهضمي مثل عدم تحمل اللاكتوز، ومتلازمة القولون العصبي، والتهاب القولون أو سرطان القولون, كما يمكن أن تكون بديلا علاجيا لمضادات الفطريات في الالتهابات المهبلية. ونظرا لعلاقتها مع نظام المناعة فإنها قد تكون قادرة على الحد من التهاب الجلد التأتبي عند الرضع.



REFERENCES



[1] Metschnikoff E. Prolongation of life. New York. Putnam. 1908.

[2] Guarner F, Aamir G. Khan ,Aamir G. Khan . Recommandation pratique : Probiotiques et Prébiotiques .Organisation mondiale de gastroentérologie 2008.

[3] Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba (Argentina) : FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2001

[4] Piquepaille C. Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales [Thèse].Pharmacie .Limoge .2013 .183p

[5] Klaenhammer, T. R.. Probiotic Bacteria : Today and Tomorrow. Journal of Nutrition 2000 .130 pp. 415S-416S.

[6] Gournier-chatea N., Larpent J.-P., Castellanos M.-A., Larpent J.-L. Les probiotiques en alimentation animale et humaine. Paris : Tec & Doc - Lavoisier, 1994. 192 p

[7] Classification des produits situés à la frontière entre les aliments et les produits de santé naturels : Produits sous forme d'aliments www.hc-sc.gc.ca/dhp mps/prodnatur/bulletins/food_nhp_aliments_psn-2009-fra.php

[8] Boudouhi R., Ferreira C., Morel E., Szymanski A., Tizaoui S. Aliments fonctionnels : « réalité et/ou allégation ». Lille : Université Lille 1 Sciences et Tecnologies, 2005. 202 p.

[9] Ninane V., Mukandayambaje R., Berben G. Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir : le point sur la situation règlementaire en Belgique et sur les avancées scientifiques en matière d'évaluation des effets santé du kéfir . Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement. 2009. Vol. 13, n°3, p. 8.

[10] Allaert FA , Pillon F. Rôles des probiotiques, prébiotiques et produits de fermentation au niveau du microbiote intestinal . Actualités pharmaceutiques . n° 501 . 2010

[11] Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London Ontario, Canada : FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2002.

[12] Allégations santé - Les probiotiques demandent à être classés. génériques. In : RLF : La Revue Laitière Française [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < http://www.rlf.fr/actualites/allegations-sante-les-probiotiques-demandent-a-etreclasses-generiques:NRC1E5UZ.html > (consulter en janvier 2015)

[13] Règlement (UE) N° 432/2012 de la Commission établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires. 2012

[14] Lignes directrices pour la préparation d'une demande d'approbation d'allégations santé relatives aux aliments. Direction générale des produits de santé et des aliments. Santé Canada. 2009

[15] Allégations relatives aux probiotiques présents dans les aliments www.hc-sc.gc.ca/fn-an/label-etiquet/claims-reclam/probiotics-probiotiques-fra.php

[16] ACIA., 2009. Agence canadienne d'inspection des aliments. Chapitre 8, Allégations santé Sections 8.7 - 8.16. www.inspection.gc.ca.

[17] Bouchefra A. Yaourts probiotiques algériens et ferments commerciaux utilisés dans leur fabrication : contrôle de qualité et de l'étiquetage.[Thèse]. Biotechnologie Alimentaire. Institut de la Nutrition, de l'Alimentation et des Technologies Agro- Alimentaires (INATAA).2012.135p

[18] Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 portants promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. (B.O. n° 5480 du 7 décembre 2006).

[19] IRP:l'expert européen des probiotiques www.pharmabiotic.org

[20] Vidal.fr - La base de données médicamenteuse des médecins libéraux ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.vidal.fr/ > (consuler en Janvier 2015)

[21] Buts J.-P. Exemple d'un médicament probiotique : Saccharomyces boulardii lyophilisé. In : Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 221‑244.

[22] Gibson G. R., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota : introducing the concept of prebiotics . J. Nutr. juin 1995. Vol. 125, n°6, p. 1401‑1412.

[23] Bernard Flourie, Les prébiotiques en gastroentérologie, Hépato-Gastro. Vol. 6, Numéro 3, Mai - Juin 1999 : 195-8, Mini-revues

[24] Rapport du groupe de travail «Alimentation infantile et modification de la flore intestinale», Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2003. (http://www.afssa.fr/ftp/actu/Floreintestinale.pdf)

[25] Rousseau V. Evaluation d'oligosaccharides à effet prébiotique vis-à-vis de la microflore vaginale. [Thèse] Sciences Ecologiques, Vétérinaires, Agronomiques et Bioingénieries. 2004. Toulouse .186p

[26] Halpern G.M., Prindiville T., Blankenburg M., Hsia T., Gershwin M.E. Treatment of irritable bowel syndrome with lacteal fort : a randomised, double-blind, cross-over trial. Am. J. Gastroenterol.,: 1579-85.

[27] Quevrain E., Seksik P. « Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales ». La Presse Médicale. janvier 2013. Vol. 42, n°1, p. 45‑51.

[28] Sommer F, Backhed F. The gut microbiota˘masters of host development and physiology. Nat Rev Microbiol 2013;11: 227—38.

[29] Cinquin, C. Développement et validation d'un nouveau modèle de fermentation colique in vitro avec cellules immobilisées. Québec : Thèse de recherche, 2005.

[30] Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel MJ. Establishment of the intestinal microflora in neonates. Gastroenterol Clin Biol 2007;31:533—42.

[31] Seignalet, J. L'alimentation ou la troisième médecine. Paris: François-Xavier de Guibert. 2004

[32] Bouhnik Yoram. Prébiotiques et probiotiques : est-il intéressant de modifier la flore intestinale ? NAFAS pratique, vol 4. 2001

[33] Pei, Z., E. J. Bini, L. Yang, M. Zhou, F. Francois & M. J. Blaser. Bacterial biota in the human distal esophagus. Proc Natl Acad Sci U S A 2004, 101, 4250-5.

[34] Coudeyras, S , Forestier C. Microbiota and probiotics: effects on human health .Can J Microbiol. 2010. 611-50p.

[35] Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by differnet methods of delivery : Permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28:19-25.

[36] Schwiertz A, Gruhl B, Lobnitz M, et al. Development of the intestinal bacterialcomposition in hospitalized preterm infants in comparison with brest-fed, full-term infants. Pediatr Res 2003; 54:393-9

[37] Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. Académie de Pharmacie. 5 juin 2013.

[38] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005;308:1635-8.

[39] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, JiaW, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. Science2012;336:1262—7.

[40] Smith E.A., Mac Farlane G.T. Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds : Effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic aminoacid metabolism. J. Appl. Bacteriol., 1996, 81 : 288-302.

[41] Guarner F., Malagelada juan R. Gut flora in health and disease. Lancet, 2003, 361 : 512-9.

[42] Franks I. Microbiota: gut microbes might promote intestinalangiogenesis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10(1):3.

[43] Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A., Hansson L., Falk P.G., Gordon J.I. Molecular analysis of commensal host / microbial relationships in the intestine. Science, 2001, 291 : 881-4.

[44] Blaser M, Bork P, Fraser C, Knight R, Wang J. The microbiomeexplored: recent insights and future challenges. Nature RevMicrobiol 2013;11:213—7.

[45] Salminen S., Isolauri E., Onnela T. Gut flora in normal and disordered states. Chemotherapy, 1995, 41 (suppl I) : 5-15.

[46] Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. Nut. Rev., 1992, 50 : 438-46.

[47] O'Hara, A. M. & F. Shanahan. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep 2006, 7, 688- 93.

[48] Zoetendal, E. G., M. Rajilic-Stojanovic & W. M. de Vos . High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. 2008. Gut, 57, 1605-15.

[49] Eckburg, P. B., E. M. Bik, C. N. Bernstein, E. Purdom, L. Dethlefsen, M. Sargent, S. R. Gill, K. E. Nelson & D. A. Relman. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005, 308, 1635-8.

[50] Sekirov, I., S. L. Russell, L. C. Antunes & B. B. Finlay. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev 2010, 90, 859-904.

[51] Peterson, D. A., D. N. Frank, N. R. Pace & J. I. Gordon. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Cell Host Microbe. 2008. 3, 417- 27.

[52] Peterson, D. A., D. N. Frank, N. R. Pace & J. I. Gordon. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Cell Host Microbe. 2008. 3, 417- 27.

[53] Harmsen, H. J., G. C. Raangs, T. He, J. E. Degener & G. W. Welling . Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. Appl Environ Microbiol. 2002. 68, 2982-90.

[54] Kalliomäki, M., P. Kirjavainen, E. Eerola, P. Kero, S. Salminen & E. Isolauri. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. J Allergy Clin Immunol. 2001. 107, 129-34.

[55] Metzker, M.L. Sequencing technologies - the next generation. Nat Rev Genet. 2010. 11, 31-46.

[56] Ozsolak, F. and Milos, P.M. RNA sequencing: advances, challenges and opportunities. Nat Rev Genet. 2011. 12, 87-98

[57] Kurokawa, K., T. Itoh, T. Kuwahara, K. Oshima, H. Toh, A. Toyoda, H. Takami, H. Morita, V. K. Sharma, T. P. Srivastava, T. D. Taylor, H. Noguchi, H. Mori, Y. Ogura, D. S. Ehrlich, K. Itoh, T. Takagi, Y. Sakaki, T. Hayashi & M. Hattori . Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. DNA Res. 2007. 14, 169-81.

[58] Turnbaugh, P. J., F. Bäckhed, L. Fulton & J. I. Gordon . Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. Cell Host Microbe. 2008 . 3, 213-23.

[59] Vasiljevic T., Shah N. P. « Probiotics - From Metchnikoff to bioactives ». International Dairy Journal. juillet 2008. Vol. 18, n°7, p. 714‑728.

[60] Butel M-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. Journal des Anti-infectieux (2014), http:// dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2014.01.010

[61] Tortora G., Derrickson B. Principes d'anatomie et de physiologie. Edition duRenouveau Pédagogique.Paris : De Boeck, 2007. XXX-1246 p.

[62] Fitzpatrick K .C Probiotiques : document de travail rapport présenté à la direction des produits de santé naturels, santé Canada 2005. 32p.

[63] Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12:106-11.

[64] Rothe M, Blaut M. Evolution of the gut microbiota and theinfluence of diet. Benef Microbes 2013;4(1):31—7.

[65] Secretin M.C Pro-, Prebiotiques : developpement et mise au point dans les formules infantiles. Hyperlink "http://pro.gyneweb.fr/"http://pro.gyneweb.fr/)

[66] Corcoran B, Stanton C, Fitzgerald G, Ross R. 2005. Survival of probiotic lactobacilli in acidic environments is enhanced in the presence of metabolizable sugars. Applied and Environmental Microbiology 71(6):3060-3067.

[67] Shabala L, Ross T. Cyclopropane fatty acids improve Escherichia coli survival in acidified minimal media by reducing membrane permeability to H+ and enhanced ability to extrude H+. Research in Microbiology. 2008. 159(6):458-46.

[68] Morelli L. In vitro assessement of probiotic bacteria : from survival to functionality. Int Dairy J. 2007. 17:2873-1283.

[69] Hamon E .Utilisation de l'analyse protéomique dans la caractérisation des bactéries d'intérêt probiotique. [thèse] chimie analytique.226p.

[70] Dunne C, O'Mahony L, Murphy L, Thornton G, Morrissey D, O'Halloran S, Feeney M, Flynn S, Fitzgerald G, Daly C. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of Bibliographie 178 human origin: correlation with in vivo findings. The American Journal of Clinical Nutrition. 2001.73(2):386-392].

[71] Roy D. Innocuité, Qualité et Efficacité des Probiotiques. Biotechnologies des cultures lactiques d'intérêt laitier et probiotique. AISA : Association pour les Ingredients Santé en Alimentation . 2006.

[72] Izquierdo Alegre E. Les protéines bactériennes en tant que biomarqueurs de l'activité probiotique. Strasbourg : Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien, 2009. 230 p.

[73] Drouault-Holowacz S, Foligné B, Dennin V, Goudercourt D, Terpend K, Burckel A, Pot B. Anti-inflammatory potential of the probiotic dietary supplement Lactibiane Tolérance: In vitro and in vivo considerations. Clinical Nutrition. 2006. 25(6):994-1003.

[74] Foligne B, Dewulf J, Breton J, Claisse O, Lonvaud-Funel A, Pot B. Probiotic properties of non-conventional lactic acid bacteria: Immunomodulation by Oenococcus oeni. International Journal of Food Microbiology. 2010. 140(2):136-145.

[75] Perez-Cano FJ, Dong H, Yaqoob P. In vitro immunomodulatory activity of Lactobacillus fermentum CECT5716 and Lactobacillus salivarius CECT5713: two probiotic strains isolated from human breast milk. Immunobiology. 2010. 215(12):996-1004.

[76] Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G and others. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008. 105(43):16731-16736.

[77] Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, Amiot J, Boutin Y, Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. Current Issues in Molecular Biology. 2008. 10(1/2):37-54.

[78] Collado M, Meriluoto J, Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. Letters in Applied Microbiology. 2007. 45(4):454-460.

[79] Jacobsen CN, Nielsen VR, Hayford A, Møller P, Michaelsen K, Paerregaard A, Sandström B, Tvede M, Jakobsen M. 1999. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of Lactobacillus spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. Applied and Environmental Microbiology 65(11):4949-4956.

[80] Castex M, Panes J. Producing quality probiotics is an art and science. July/August 2012 AQUA Culture Asia Pacific Magazine.35-37p. www.OmegaNutrient.com

[81] Colado M.C., Hernandez M. & Sanz Y. Production of bacteriocine-like inhibitory compounds by human fecal Bifdobacterium strains. Journal of Fod Protection 2005. 68:1034-1040.

[82] Ventura M., Van Sinderen D., Fitzgerald G. F., & Zink R. Insights into the taxonomy, genetics and physiology of bifidobacteria. Antonie van Leuwenhoek 2004. 86: 205- 223

[83] Corrieu, G. & Luquet, F. M. Bactéries lactiques : De la génétique au ferment. Paris : Édition Tec et Doc 2008, p. 849.

[84] Stiles, M. E. Biopreservation by lactic acid bacteria. Antonie Van Leeuwenhoek 1996. Vol. 70 (2-4) : 331-345.

[85] Paquette I. Étude et évaluation d’une matrice protéique pour la protection de bactéries probiotiques.[thèse] Maîtrise en sciences et technologie des aliments. Québec, Canada , 2013

[86] Claesson, M. J., Van Sinderen, D. & O'Toole, P. W. The genus Lactobacillus - a genomic basis for understanding its diversity. Federation of European Microbiological Societies 2007. Vol. 269 (1) : 22-28.

[87] Leveau J.-Y., Bouix M. Microbiologie industrielle : les micro-organismes d'intérêt industriel. Paris : Tec & Doc - Lavoisier, 1993. 612 p.

[88] Felis G. E., Dellaglio F. « Taxonomy of Lactobacilli and Bifidobacteria ». Current issues in intestinal microbiology. septembre 2007. Vol. 8, n°2, p. 44‑61.

[89] Gàlvez A., Lopez R.L., Abriouel H., Valdivia E. & Omar N.B. Aplication of bacteriocins in the control of fod borne pathogenic and spoilage bacteria. Critcal Reviews in Biotechnology 2008, 28: 125-152

[90] Guiraud J.-P. Microbiologie alimentaire. Paris : Dunod, 2003. 651 p.

[91] « Prébiotiques et probiotiques : facteurs clé de l'équilibre intestinal ». Les infos de l'AFMO (Association Française de Médecine Orthomoléculaire). janvier 2007. n°9, p. 6.

[92] Bernardeau, M., Vernoux, J. P., Henri-Dubernet, S. & Guénen M. Safety assessment of dairy microorganisms: The Lactobacillus genus. International Journal of Food Microbiology 2008. Vol. 126 (3) : 278-285.

[93] Sutra L., Federighi M., Jouve J.-L. Manuel de bactériologie alimentaire. Paris : Polytechnica, 1998. 308 p.

[94] Leahy, S. C., Higgins, D. G., Fitzgerald, G. F. & van Sinderen, D. Getting better with bifidobacteria. Journal of Applied Microbiology 2005. Vol. 98 (6): 1303-1315.

[95] Orla-Jensen, S. Classification des bactéries lactiques. Lait. Vol. 4 : 468-474.

[96] Leahy, S. C., Higgins, D. G., Fitzgerald, G. F. & van Sinderen, D. Getting better with bifidobacteria. Journal of Applied Microbiology 2005. Vol. 98 (6): 1303-1315.

[97] Gomez, A. M. P. & Malcata F. Bifidobacterium spp. and Lactobacillus acidophilus: biological, biochemical, technological and therapeutical properties relevant for use as probiotics. Trends in Food Sciences & Technology 1999. Vol. 10 (4-5): 139-157.

[98] Leahy, S. C., Higgins, D. G., Fitzgerald, G. F. & van Sinderen, D. Getting better with bifidobacteria. Journal of Applied Microbiology 2005. Vol. 98 (6): 1303-1315.

[99] Fioramonti, J., Theodorou, V. & Bueno, L. Probiotics: What are they? What are their effects on gut physiology? Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2003. Vol. 17 (5) : 711-724.

[100] Haskey, N. & Dahl, W. J. Symbiotic therapy improve quality of life and reduce symptoms in pediatric ulcerative colitis. Infant, Child & Adolescent Nutrition 2009. Vol. 1 (1): 88-93.

[101] Wallace, T. D., Bradley, S., Buckley, N. D. & Green-Jonhson, J. H. Interactions of lactic acid bacteria with human intestinal epithelial cells: Effects on cytokine production. Journal of Food Protection 2003. Vol. 66 (3) : 466-472

[102] Krammer HJ, Kamper H, von Bunau R, et al. Probiotic drug therapy with E. coli strain Nissle 1917 (EcN). Z Gastroenterol 2006; 44(8): 651-656.

[103] Rampal P. « Les levures : classification, propriétés, utilisations technologiques et thérapeutiques ». Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 1996. Vol. 9, n°3, p. 185‑186.

[104] Dalmasso G, Cottrez F et al. Saccharomyces boulardii inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. Gastroenterology. 2006 Dec; 131(6): 1812-25.

[105] Goulet O. « Un probiotique pas comme les autres : d'une histoire tropicale à des propriétés biologiques et des effets cliniques prouvés ». Journal de Pédiatrie et de Puériculture. septembre 2009. Vol. 22, n°6, p. 269‑272.

[106] Zanello G, Meurens F, Berri M, Salmon H. Saccharomyces boulardii effects on gastrointestinal diseases. Curr Issues Mol Biol 2008;11:47 58.

[107] Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, et al. Role of a probiotic Saccharomyces boulardii in management and prevention of diarrhoea. World J Gastroenterol 2006;12:4557—60.

[108] Collignon A., Sandre C., Barc M.-C. « Saccharomyces boulardii module les propriétés des cellules dendritiques et le déséquilibre du microbiote intestinal après un traitement antibiotique ». Gastroentérologie Clinique et Biologique. septembre 2010. Vol. 34, n°4, p. 76‑83.

[109] Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintioni J, Gurevech R, Romero G, Vandenplas Y. Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. Acta Paediatr. 2007 Apr; 96(4): 538-41

[110] Sherman, P. M., Ossa, J. C. & Jonhson-Henry, K. Unraveling Mechanisms of Action of Probiotics. Nutrition in Clinical Practice 2009, Vol. 24 (1) : 10-14.

[111] Burgain J., Gaiani C., Jeandel C., Cailliez-grimal C., Revol A.-N., Scher J. « Maldigestion du lactose : formes cliniques et solutions thérapeutiques ». Cahier de Nutrition et de Diététique. septembre 2012. Vol. 47, n°4, p. 201‑209.

[112] Marteau P, Flourie B, Pochart P, Chastang C, Desjeux J.F, Rambaud J.C. Effect of the microbial lactase (EC3.2.1.23) activity in yoghurt on the intestinal absorption of lactose: An in vivo study in lactase-deficient humans.Brittish journal of nutrition 64: 71-79

[113] Flourie B., Nancey S. « Propriétés fonctionnelles des probiotiques ». Cahiers de Nutrition et de Diététique. avril 2007. Vol. 42, n°HS2, p. 38‑44.

[114] Rambaud, J., Buts, J., Corthier, G., & Flourié, B. Flore microbienne intestinale. PARIS: John Libbey Eurotext 2004.

[115] Marteau P. « Facteurs de contrôle de la flore. Définitions et mode d'action des probiotiques et prébiotiques ». In : Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 37‑58.

[116] Kheadr, E., Zihler, A., Dabour, N., Lacroix, C., Le Blay, G. & Fliss, I. Study of the physicochemical and biological stability of pediocin PA-1 in the upper gastrointestinal tract conditions using a dynamic in vitro model. Journal of Applied Microbiology2010. Vol. 109 (1): 54-64.

[117] Adam, C.A. The probiotic paradox: live and death cells are biological response modifiers. Nutrition Research Reviews 2010. Vol. 23 (1) : 37-46.

[118] Sherman, P. M., Ossa, J. C. & Jonhson-Henry, K. Unraveling Mechanisms of Action of Probiotics. Nutrition in Clinical Practice 2009, Vol. 24 (1) : 10-14.

[119] Parada, J. L., Caron, C. R., Medeiros, A. B. P. & Soccol, C. R. Bacteriocins form lactic acid bacteria: Purification, properties and uses as Biopreservatives. Brazilian Archives of Biology and Technology an International Journal 2007. Vol. 50 (3) : 521-542.

[120] Morisset D, Berjeaud J.M, Hichkson M,Héchard Y. Bactériocines de bactéries lactiques. In Bactéries lactiques et probiotiques. Lavoisier .2005, Paris. p 113-194

[121] DORTU C., THONART P. « Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires ». Revue de Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement. mars 2009. Vol. 13, n°1,.

[122] Vanderpool C., Yan F., Polk D. B. « Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases ». Inflammatory Bowel Diseases. Novembre 2008. Vol. 14, n°11, p. 1585–1596.

[123] « Prébiotiques et probiotiques : facteurs clé de l'équilibre intestinal ». Les infos de l'AFMO (Association Française de Médecine Orthomoléculaire). janvier 2007. n°9, p. 6.

[124] Kiarie, E., Bhandari, S., Scott, M., Krause, D. O., & Nyachoti, C. M. Growth performance and gastrointestinal microbial ecology responses of piglets receiving Saccharomyyces cerevisiae fermentation products after an oral challenge with Escherichia coli (K88). Journal of Animal Sciences 2011. Vol. 89 (4) : 1062-1078.

[125] Rastall r. A., Gibson G. R., Gill H. S., Guarner F., Klaenhammer T. R., POT B et al. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health : an overview of enabling science and potential applications . FEMS Microbiology Ecology. février 2005. Vol. 52, n°2, p. 145–152.

[126] Wealleans, A. L., and J. C. Litten-Brown. The potential of probiotics as in-feed growth enhancers for swine. Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods 2010. 7:65-75.

[127] Delcenserie, V., D. Martel, M. Lamoureux, J. Amiot, B. Y., and D. Roy. 2008. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. Current Issues of Molecular Biology 10:37-54.

[128] Bocle J.-C., Thomann C. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. Nancy : AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), 2005.

[129] Kalliomäki, M., S. Salminen, and E. Isolauri. 2008. Positive interactions with the microbiota: Probiotics, p. 57-66. In G. B. Huffnagle and M. C. Noverr (ed.), GI Microbiota and Regulation of the Immune System, vol. 635. Springer New York.

[130] Resta-Lenert, S., and K. E. Barrett. 2006. Probiotics and commensals reverse TNF-[alpha]- and IFN-[gamma]-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. Gastroenterology 130:731-746.

[131] Oelschlaeger, T. A. 2010. Mechanisms of probiotic actions – A review. International Journal of Medical Microbiology 300:57-62.

[132] Fioramonti, J., Theodorou, V. & Bueno, L. Probiotics: What are they? What are their effects on gut physiology? Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2003. Vol. 17 (5) : 711-724.

[133] Jonhson-Henry, K. C., Hagen, K. E., Gordonpour, M., Tompkins, T. A. & Sherman, P. M. Surface-layer protein extracts form Lactobacillus helveticus inhibit enterohaemorrhagic Escherichia coli O157:H7 adhesion to epithelial cells. Cellular Microbiology 2007, Vol. 9 (2) : 356-367.

[134] Mondel, M., B. O. Schroeder, K. Zimmermann, H. Huber, S. Nuding, J. Beisner, K. Fellermann, E. F. Stange, and J. Wehkamp. 2008. Probiotic E. coli treatment mediates antimicrobial human [beta]-defensin synthesis and fecal excretion in humans. Mucosal Immunology 2:166-172.

[135] Schlee, M., J. Harder, B. Köten, E. F. Stange, J. Wehkamp, and K. Fellermann. 2008. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte β-defensin 2. Clinical and Experimental Immunology 151:528-535.

[136] Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet 1994;344:1046–9.

[137] Neish, A. S., A. T. Gewirtz, H. Zeng, A. N. Young, M. E. Hobert, V. Karmali, A. S. Rao, and J. L. Madara. 2000. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of IκB-α ubiquitination. Science 289:1560-1563.

[138] Jijon, H., J. Backer, H. Diaz, H. Yeung, D. Thiel, C. McKaigney, C. De Simone, and K. Madsen. 2004. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. Gastroenterology 126:1358-1373.

[139] JJijon, H., Backer, J., Diaz, H., Yeung, H., Thiel, D., McKaigney, C. et al.DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. Gastroenterology2004. 126: 1358-1373.

[140] M. Heyman, É. Heuvelin . Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. Nutrition clinique et métabolisme 2006 . 85–94

[141] Grangette C, Nutten S, Palumbo E, Morath S, Hermann C, Dewulf J, et al. Enhanced antiinflammatory capacity of a Lactobacillus plantarum mutant synthesizing modified teichoic acids. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:10321–6.

[142] Ke, Y., K. Pearce, J. P. Lake, H. K. Ziegler, and J. A. Kapp. 1997. γδ T lymphocytes regulate the induction and maintenance of oral tolerance. Journal of Immunology 158:3610-3618.

[143] Dullaers, M., D. Li, Y. Xue, L. Ni, I. Gayet, R. Morita, H. Ueno, K. A. Palucka, J. Banchereau, and S. Oh. 2009. A T cell-dependent mechanism for the induction of Human mucosal homing immunoglobulin A-secreting plasmablasts. Immunity 30:120-129.

[144] Iwasaki, A., and B. L. Kelsall. Freshly isolated peyer's patch, but not spleen, dendritic cells produce interleukin 10 and induce the differentiation of T helper type 2 cells. Journal of Experimental Medicine 1999. 190:229-239.

[145] Iwasaki, A., and B. L. Kelsall. Unique functions of CD11b+, CD8α+, and double-negative Peyer's patch dendritic cells. Journal of Immunology 2001. 166:4884-4890.

[146] McHeyzer-Williams, L. J., and M. G. McHeyzer-Williams. 2005. Antigen-specific memory B cell development. Annual Review of Immunology 23:487-513.

[147] Madsen, K. 2006. Probiotics and the immune response. Journal of Clinical Gastroenterology 40:232-234.

[148] Mowat, A. M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nature Reviews Immunology 2003. 3:331-341.

[149] Isolauri, E., Y. Sütas, P. Kankaanpää, H. Arvilommi, and S. Salminen. 2001. Probiotics: effects on immunity. The American Journal of Clinical Nutrition 73:444S-450S.

[150] Grangette C, Nutten S, Palumbo E, Morath S, Hermann C, Dewulf J, et al. Enhanced anti-inflammatory capacity of a Lactobacillus plantarum mutant synthesizing modified teichoic acids. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:10321–6.

[151] Mouton, G. Ecosystème intestinal et santé optimale 2007 .(Vol. I, 3ème édition.). Embourg: Resurgence.

[152] Merck, L. Données scientifiques : association exclusive de probiotiques. Dijon: Merck Médication Familiale. 2009.

[153] Marteau, P. Lactobacillus plantarum 299v, données scientifiques. Paris: Merck Santé Familiale. 2009.

[154] Isolauri E., Juntunen M., Rautanen T., Sillanaukee P., Koivula T. « A human Lactobacillus strain (Lactobacillus casei sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children ». Pediatrics. juillet 1991. Vol. 88, n°1, p. 90‑97.

[155] Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD480030.

[156] Acute diarrhea in adults: World Gastroenterology Organisation: Disponible sous: www.omge.org

[157] Guerrant RL, VanGilderT, Steiner TS et al.Practice guidelines for the managementof infectious diarrhea: IDSA Guidelines, Clin Infect Dis 2001; 32:331-350

[158] Hempel S et al:Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic associated diarrhea : a systematic review and metananlysis :JAMA ; 307 :1959-69

[159] Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2002;47:2625—34.

[160] Booth I.W., Mcneish A.S. — Mechanism of diarrhoea. Baillière's Clinical Gastroenterology, 1993, 7, 215-241.

[161] Klotz F. Prise en charge des diarrhées aiguës. Med. Trop., 2001. 61, 220-223.

[162] World Gastroenterology Organisation, Global Guideline Probiotics and prebiotics. 2011

[163] GuandalinI S., Pensabene L., Zikri M. A., Dias J. A., Casali l. G., Hoekstra H., Kolacek S., Massar K., Micetic-Turk D., Papadopoulou A., Desousa J. S., Sandhu b., Szajewska H., Weizman Z. « Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial ». Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. janvier 2000. Vol.30, n°1, p. 54‑60.

[164] Marteau P., Seksik P. « Probiotiques et alicaments ». In : Bactéries lactiques et probiotiques. Paris : Lavoisier, 2005. p. 255‑289.

[165] Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, Kolacek S, Massar K, Micetic-Turk D, Papadopoulou A, de Sousa JS, Sandhu B, Szajewska H, Weizman Z: Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: A multicenter European trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000, 30: 54-60.

[166] Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhoea in children: a metaanalysis. Pediatrics 2002;109:678—84.

[167] Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2002;47:2625—34.

[168] Bernaola AG, Bada Mancilla CA, Carreazo Pariasca NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD010074.

[169] Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children:

[170] Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. BMJ 2007;18:335—40.

[171] Basu S, Paul DK, Ganguly S, et coll. Efficacy of high-dose Lactobacillus rhamnosus GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. J Clin Gastroenterol. 2009. 43(3): 208-13.

[172] Buxeraud J. « La diarrhée du voyageur ou "turista", fréquente et invalidante ». Actualités Pharmaceutiques [En ligne]. août 2008. Vol. 47, n°476, p. 23. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1016/S0515-3700(08)70156-3 >

[173] Carre D., Simon F., Hance P., Coton T., Delpy R., Guisset M. « Diarrhée du voyageur ». EMC - Hépato-Gastroenterologie. juillet 2005. Vol. 2, n°3, p. 249‑263.

[174] Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J : Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. Am J Clin Nutr 2001 Feb ; 73(2 suppl): 430S-436S

[175] Mimura T, Rizzello F, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis.Gut. 2004 Jan;53(1):108-14.

[176] Mcfarland L. V. « Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea ». Travel medicine and infectious disease. mars 2007. Vol. 5, n°2, p. 97‑105.

[177] PICHE T., RAMPAL P. « Probiotiques et affections digestives ». In : Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 201‑220.

[178] Carré D. « Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë. Étiologies ». EMC - Chirurgie. octobre 2004. Vol. 1, n°5, p. 493‑532.

[179] Haddad PS, Azar GA, et al. Natural health products, modulation of immune function and prevention of chronic diseases. Evid Based Complement Alternat Med. 2005 Dec;2(4):513-20. Texte integral : http://ecam.oxfordjournals.org

[180] Nyangale EP, Mottram DS, Gibson GR. Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. J Proteome Res 2012;11:5573—85.De La Cochetière MF, Durand T, Lalande V, Petit JC, Potel G, Beaugerie L. Effect of Antibiotic Therapy on Human Fecal Microbiota and the Relation to the Development of Clostridium difficile. Microb Ecol 2008.

[181] Hagiage M. La flore intestinale de l'équilibre au déséquilibre. Paris: Vigot; 1994.

[182] Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. McFarland LV. Am J Gastroenterol. 2006 Apr;101(4):812-22.

[183] D'Souza AL, Rajkumar C, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis.BMJ. 2002 Jun 8;324(7350):1361. Texte intégral : http://bmj.bmjjournals.com

[184] Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP. Is Lactobacillus rhamnosus GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. Digestion. 2005;72(1):51-6. Review. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials.

[185] Surawicz C. M. « Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in humans ». Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. Octobre 2003. Vol. 17, n°5, p. 775‑783.

[186] Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. Gastroenterology 2007;133:24-33.

[187] Ducrotté P. Microbiote et syndrome de l'intestin irritable. Dossier thématique flore intestinale et probiotiques. La Lettre de l'Hépato-gastroentérologue Vol. XIV - n° 4 - juillet-août 2011. 154-159

[188] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006;130:1480- 1491.

[189] Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2006;130:1538-1551.

[190] Chassany O, Bonaz B, Bruley DES, V, Bueno L, Cargill G, Coffin B, Ducrotte P, Grange V. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol. A randomized, double- blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2007;25: 1115-1123.

[191] Atkinson, W., T. A. Sheldon, et al. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial .2004. Gut 53(10): 1459-1464.

[192] Ford, A. C., N. J. Talley, et al. « Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. » Dis Colon Rectum 52(10): 1805; author reply 2009. 1806.

[193] Brandt, L. J., W. D. Chey, et al. « An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. » Am J Gastroenterol 2009. 104 Suppl 1: S1-35.

[194] Quigley EMM, Flourié B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. Neurogastroenterol Motil 2007;19:166-72.

[195] Khan, S. & Chang, L. Diagnosis and management of IBS Nat. Rev. Gastroenterol. Hepato 2010l. doi:10.1038/nrgastro.2010.137

[196] Ducrotté P. Microbiote et syndrome de l'intestin irritable. Dossier thématique flore intestinale et probiotiques. La Lettre de l'Hépato-gastroentérologue Vol. XIV - n° 4 - juillet-août 2011. 154-159

[197] McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. World J gastroenterol 2008;14:2650-61.

[198] Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani K et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterology 2009;9:15

[199] Brenner MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: asystematic review. Am J Gastroenterol 2009;104:1033-49.

[200] Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: asystematic review. Gut 2010;59:325-32.

[201] FOURNET J. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Faculté de Médecine de Grenoble. 2003 . 6p

[202] Mahida YR. Microbial-gut interactions in health and disease. Epithelial cell responses. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18:241 53.

[203] Seksik P. « Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques intestinales ». Cahiers de Nutrition et de Diététique. avril 2007. Vol. 42, Supplement 2, p. 51‑59.

[204] Desreumaux P., Rousseaux C. « Influence de la microflore intestinale sur l'immunité de l'hôte au cours des maladies inflammatoires intestinales ». In : Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 151‑169.

[205] O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20: 561–73

[206] Girardin M, Seidman EG. Indications for the use of probiotics in gastrointestinal diseases. Dig Dis 2011; 29:574-87.

[207] Bousvaros A, Guandalini F, Baldassano R, et al. A Randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:833-9

[208] Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. Dig Dis Sci 2000;45:1462-4

[209] Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1133-41.

[210] Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004;53:1617-23

[211] Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1202-9.

[212] Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2009;104:437-43.

[213] Cancer colorectal - Adénocarcinome. [s.l.] : Haute Autorité de Santé - Institut National du Cancer, 2012.

[214] National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Disponible à : www.cancer.gov/.

[215] What You Need To Know About Cancer of the Colon and Rectum. U.S. Department of health and human services national institutes of health. 2011.

[216] Les stades du cancer colorectal ». In : Institut National du Cancer - Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2009.

[217] Kaldy P. « Cancer colorectal : la piste bactérienne se confirme ». In : Le Figaro.fr [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2013. Disponible sur : < http://sante. lefigaro.fr/ actualite/2013/08/30/21178-cancer-colorectal-piste-bacteriennese- confirme >

[218] Commane D, Hughes R, Shortt C, Rowland I. The potential mechanisms involved in the anticarcinogenic action of probiotics. Mutat Res 2005; 591(1–2):276–89.

[219] Mascret D. « Une bactérie serait impliquée dans le cancer du côlon ». In : Le Figaro.fr [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2011. Disponible sur : <http://sante. lefigaro.fr/ actualite/2011/10/18/14761-bacterie-serait-impliquee-danscancer- colon >

[220] Rowland I. Probiotics and colorectal cancer risk. Br J Nutr 2004; 91(6):805-807.

[221] Boutron-ruault M.-C. « Probiotiques et cancer colorectal ». Nutrition Clinique et Métabolisme. juin 2007. Vol. 21, n°2, p. 85‑88.

[222] Felley C.P., Corthesy-theulaz I., Rivero J.L. et al. Favourable effect of an acidified milk on Helicobacter pylori gastritis in man. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, 13 : 25-9.

[223] Mercenier A., PAVAN S., POT B. Probiotics as biotherapeutic agents : Present knowledge and future prospects. Current Pharmaceutical Design., 2003, 9 : 175-91.

[224] Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009 Jan;21(1):45-53. Review.

[225] Zou J, Dong J, Yu X . Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. 2009 Oct;14(5):97-107.

[226] Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of lactobacillus GG supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Apr;48(4):431-6.

[227] Hurduc V, Plesca D, et al. A randomized, open trial evaluating the effect of Saccharomyces boulardii on the eradication rate of Helicobacter pylori infection in children. Acta Paediatr. 2009 Jan;98(1):127-31. Epub 2008 Aug 4.

[228] Bergogne-Berezin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique. Antibiotiques. 2007;9:139-44.

[229] Lepargneur JP, Rousseau V. Rôle protecteur de la fl ore de Doderleïn. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reprod. 2002;31:485-94.

[230] Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus Probiotics for Bacterial Genitourinary Infections in Women: A Review. Clinical Therapetics. 2008;30:453-68.

[231] Nomoto K. Prevention of Infections by Probiotics. Journal of bioscience and bioengineering. 2005;100:583-92.

[232] Bohbot JM, Lepargneur JP. La vaginose bactérienne en 2011 : encore beaucoup d'interrrogations. Gynécoobstétrique et Fertilité. 2012;40:316.

[233] Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT . The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD006055. Review.

[234] Othman, M., Neilson, J. P., and Alfirevic, Z. Probiotics for preventing preterm labour. Cochrane Database.Syst.Rev. 2007;(1):CD005941.

[235] Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14. Martinez RC, Franceschini SA, et al. Lett Appl Microbiol. 2009 Mar;48(3):269-74. Epub 2009 Feb 2.

[236] Falagas M, Betsi G, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. Drugs. 2006;66:1253-61.

[237] Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. World Journal of Urology. 2006;24:28-32.

[238] Woo SI, Kim JY, et al. Effect of Lactobacillus sakei supplementation in children with atopic eczema-dermatitis syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Apr;104(4):343-8.

[239] Guerin E. Dermatites atopiques et conseils à l'officine. 2006. [Thèse] Pharmacie: Université d'Angers. 2006; 98.

[240] . West CE, Hammarström ML, Hernell O . Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema. Pediatr Allergy Immunol. 2009 Aug;20(5):430-7. Epub 2009 Mar 9.

[241] Niers L, Martín R, et al . The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). Allergy. 2009 Sep;64(9):1349-58. Epub 2009 Apr 9.

[242] Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, et al. Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review. Clin Exp Allergy. 2009 Aug;39(8):1117-27. Epub 2009 Jul 1. Review.

[243] Michail SK, Stolfi A, et al. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 Nov;101(5):508-16.

[244] Bernier L. Les probiotiques en 2010 : une revue de la littérature. 2010. Thèse Pharm: Université d'Angers. 2010;

[245] Schneider SM. Probiotiques. Médecine des maladies métaboliques. 2008;2:363-7.

[246] Liong MT. Safety of probiotics: translocation and infection. Nutr Rev 2008;66:192—202.

[247] Snydman DR. The safety of probiotics. Clin Infect Dis 2008;46(Suppl. 2):S104—11.

[248] Panel on biological hazards EFSA (BIOHAZ). Scientific opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2012 update). EFSA J 2012;10:3020—84.

[249] EFSA. Scientific opinion of the panel on biological hazards on a request from EFSA on the maintenance of the QPS list of microorganisms intentionally added to food or feed. EFSA J 2008;923:1—48.

[250] 1 Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. Pediatrics 2005;115:178—81.

[251] Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of Lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38:457—8.

[252] Jenke A, Ruf EM, Hoppe T, Heldmann M, Wirth S. Bifidobacterium septicaemia in an extremely low-birthweight infant under probiotic therapy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97:F217—8.

[253] Zanello G, Meurens F, Berri M, Salmon H. Saccharomyces boulardii effects on gastrointestinal diseases. Curr Issues Mol Biol 2008;11:47—58.

[254] MARTEAU P., SHANAHAN F. « Basic aspects and pharmacology of probiotics : an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects ». Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. octobre 2003. Vol. 17, n°5, p. 725‑740.

[255] Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13: 280—6.

[256] Aires J, Doucet-Populaire F, Butel MJ. Tetracycline resistance mediated by tet(W), tet(M), and tet(O) genes of Bifidobacterium isolates from humans. Appl Environ Microbiol 2007;73: 2751—4.

[257] Van Reenen CA, Dicks LM. Horizontal gene transfer amongst probiotic lactic acid bacteria and other intestinal microbiota: what are the possibilities? A review. Arch Microbiol 2011;193: 157—68.

[258] Luquet FM, Corrieu G.Probiotiques et alicaments. In: Bactéries lactiques et probiotiques. Paris: Tec & Doc Lavoiser;2005.

[259] Faure S, Pubert C, Rabiller J ,Taillez J, A-L Yvain. Les probiotiques en pratique à l'officine. Elsevier Masson SAS. Septembre 2013 .Actualités pharmaceutiques n° 528 .



Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de cette faculté :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

-D'exercer, ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

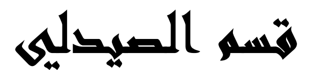
-D'etre fidéle dans l'exercice de la pharmacie a la législation en vigueur, aux régles de l'honneur, de la probité et du desinteressement.

-De ne pas dévoiler a personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession., de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

-Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes confrères si je manquais engagements . »





قسم الصيدلي

"بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

-أن أراقب الله في مهنتي.

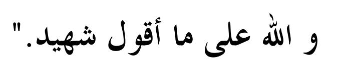
-أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و أعترف لهم بالجميل و أبقى دوما وفية لتعاليمهم.

-أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، و أن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي و واجباتي تجاه المريض و كرامته الإنسانية.

-أن ألتزم أثناء مزاولتي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب السلوك و الشرف، و كذا بالاستقامة و الترفع.

-أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، و أن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



و الله على ما أقول شهيد."

جامعة محمد الخامس الرباط
كلية الطب والصيدلة - بالرباط

سنــة : 2015 **أطروحة رقم : 17**

البروبيوتيك :
التطبيقات العلاجية و التأثيرات الجانبية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : ....

من طرف

السيدة: ازريكة نهال

المزداد في 28 ماي 1987 بقلعة السراغنة

لـنـيـل شـهـادة الـدكـتـوراه فـــي الصيدلة

الكلمات الأساسية:. البروبيوتيك- الجراثيم المعوية -العصيات اللبنية- البفيدوبكتيريا- الخميرة-معدل المناعة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

السيد: ميمون زهدي — **رئيس**
أستاذ في علم الأحياء المجهرية

السيدة : سكينة الحمزاوي — **مشرفة**
أستاذة في علم الأحياء المجهرية

أعضاء:

السيد: أحمد كاوزي
أستاذ في طب الأطفال

السيد: ياسين سخسوخ
أستاذ في علم الأحياء المجهرية

السيد: عبد القادر لعتريس
أستاذ في الصيدلة الغالينية